Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología

2ª Edición

José Gregorio Soto Campos

neumosur

Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología

2ª Edición

Coordinador
José Gregorio Soto Campos

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2010 NEUMOSUR
Edificio Presidente B-2, 11º C. 41011. Sevilla

Edita: ERGON
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-8473-784-1
Depósito Legal: M-36523-2009

Autores

Alcázar Navarrete, Bernardino
F.E.A. de Neumología. Sección de Neumología. Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén. Jaén

Alfageme Michavila, Inmaculada
F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Álvarez Gutiérrez, Francisco Javier
F.E.A. de Neumología. Unidad de Asma. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Álvarez Kindelán, Antonio
Unidad de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Álvarez Merino, Juan Carlos
Laboratorio Identificación Genética. Departamento de Medicina Legal y Toxicología. Universidad de Granada

Antona Rodríguez, María José
F.E.A. de Neumología. Servicio Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Arenas Gordillo, Manuel
F.E.A. de Neumología. Hospital del SAS de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Arnedillo Muñoz, Aurelio
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Avisbal Portillo, Nuria
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen la Victoria. Málaga

Ayerbe García, Rut
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Bernal Rosique, María Salvadora
Médico de Familia. Hospital Torrecárdenas. Almería

Bioque Rivera, Juan Carlos
F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba)

Bravo Santervás, Juan Manuel
F.E.A. de Neumología. Hospital Alto Guadalquivir. Andújar (Jaén)

Cabrera Galán, Carmen
M.I.R. de Neumología. Sección de Neumología. Hospital del SAS de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Calvo Bonachera, José
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Torrecárdenas. Almería

Canales Cid, Francisco
F.E.A. de Neumología. Hospital Alto Guadalquivir. Andújar (Jaén)

Cano García, José Ramón
Unidad de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Carboneros de la Fuente, Francisco J.
F.E.A. de Neumología. Sección de Neumología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Carmona Bernal, Carmen
F.E.A. de Neumología. Médico Adjunto de la Unidad de Sueño. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Casas Maldonado, Francisco
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Cazorla López, M.
Sección de Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Cebrián Gallardo, José Joaquín
F.E.A. de Neumología. Unidad de Neumología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

Cejudo Ramos, Pilar
F.E.A. de Rehabilitación y Medicina Física. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Cobos Ceballos, María Jesús
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

Conde Valero, Alicia
F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Cosano Povedano, Andrés
Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

Cosano Povedano, Javier
F.E.A. de Neumología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

de la Cruz Ríos, José Luis
Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

de la Fuente Cañete, Ana
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

del Castillo Otero, Daniel
F.E.A. de Neumología. Sección de Neumología. Hospital del SAS de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Díaz Baquero, Alicia
Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Disdier Vicente, Carlos
F.E.A. de Neumología. Sección de Neumología. Hopital San Pedro de Alcántara. CibeRes (Ciber de enfermedades respiratorias). Cáceres

Dorado Galindo, Antonio
Neumología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Elías Hernández, Teresa
F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Entrenas Costa, Luis Manuel
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Escobedo Pajares, María del Carmen
Neumología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Escribano Dueñas, Ana Milagrosa
F.E.A. de Neumología. Sección de Neumología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

Espíldora Hernández, Francisco
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Espinosa Jiménez, Dionisio
Unidad de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Falces Sierra, Armando
F.E.A. de Neumología. Hospital de La Línea. La Línea de la Concepción (Cádiz)

Fernández Aguirre, María del Carmen
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Fernández Guerra, José
F.E.A. de Neumología. Unidad de Neumología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

Gallego Borrego, Javier
M.I.R. de Neumología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Gallego Jiménez, P.
Sección de Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

García de Vinuesa Broncano, Germán
Jefe de Sección de Neumología. Hospital de Mérida. Mérida (Badajoz)

García de Vinuesa Calvo, Germán
F.E.A. de Neumologia. Hospital de Mérida. Mérida (Badajoz)

García Jiménez, José Domingo
F.E.A. de Neumología. Hospital Alta Resolucion Utrera. Utrera (Sevilla)

García Jiménez, José María
F.E.A. de Neumología. Unidad de Neumología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

García López, Paulina
F.E.A. de Neumología. Hospital Torrecárdenas. Almería

García Montesinos, Rafael
F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

García Polo, Cayo
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

García Rueda, Marcos
F.E.A. de Neumología. Responsable Unidad de Apoyo para la Atención al Tabaquismo. Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

García Vera, Joaquín
F.E.A. de Neumología. Sección de Neumología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Gaspar García, Inmaculada
F.E.A. de Neumología. Unidad de Neumología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

Gil Muñoz, Francisco Luis
Sección de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

González Vergara, Demetrio
M.I.R. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Granados Valverde, Encarnación
Sección de Neumología. Hospital Médico-Quirúrgico. Jaén

Gutiérrez Lara, José Antonio
F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Hernández Borje, Jacinto
F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Hernández Martínez, Antonio
F.E.A. de Neumología. Unidad de Neumología. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe

Hidalgo Ramírez, Miguel
F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba)

Hidalgo Sanjuán, María Victoria
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen la Victoria. Málaga

Ignacio García, José María
F.E.A. de Neumología. Área de Gestión Sanitario Serranía de Málaga. Ronda (Málaga)

Illana Wolf, Jennifer
M.I.R. de Cirugía Torácica. UGC. Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Inoriza Rueda, A.
Sección de Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Jiménez Catena, Isabel
D.U.E. Hospital Alto Guadalquivir. Andújar (Jaén)

Jiménez Escobar, Pilar
Neumología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Jiménez Gallego, Pedro
Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Jurado Díaz, Carmen
D.U.E. Centro de Salud San Fernando. Badajoz

Jurado Gámez, Bernabé
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Jurado García, J.C.
Facultad de Ciencias de la Salud. Fisioterapia UCAM

Laserna Martínez, Elena
F.E.A. de Neumología. Hospital Comarcal de Inca. Inca (Mallorca)

Levy Naón, Alberto
F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Linde de Luna, Francisco
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

López López, María
Neumología. Hospital Médico-Quirúrgico. Jaén

López-Campos Bodineau, José Luis
F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Lorente Acosta, José Antonio
Director - GENYO. (Pfizer - University of Granada & Andalusian Government Center for Genomics & Oncology) Departamento de Medicina Legal. Universidad de Granada

Lorenzo Cruz, Manuel
Jefe Sección de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Luna del Castillo, Juan de Dios
Profesor del Departamento de Bioestadística. Universidad de Granada

Marín Sánchez, Francisco
F.E.A. de Neumología. Unidad de Neumología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Marín Torrado, José Antonio
M.I.R. de Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Márquez Martín, Eduardo
F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Márquez Pérez, Francisca-Lourdes
F.E.A. de Neumología. Servicio Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Martín Villasclaras, Juan José
F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Maza Ortega, Carmen
F.E.A. de Neumología. Hospital de Puerto Real. Cádiz

Medina Gallardo, Juan Francisco
F.E.A. de Neumología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Merino Sánchez, Mercedes
F.E.A. de Neumología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

Molina Ortiz, Estefanía
M.I.R. de Neumología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Montaño Periáñez, Álvaro
Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Moreno Casado, Paula
Unidad de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Muñoz Cabrera, Luis
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

Navas Vázquez, Salvador
Jefe de Sección de Neumología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Navascués Martínez, Emilia
F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Olmedo Rivas, Cinta
F.E.A. de Neumología. Unidad de Neumología. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe

Olveira Fuster, Casilda
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Ortega Ruiz, Francisco
F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Otero Candelera, Remedios
F.E.A. de Neumología. Área Hospitalaria Virgen del Rocío. Sevilla

Padilla Galo, Alicia
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

Palacios Gómez, Leopoldo
D.U.E. Enfermero de Enlace. Distrito Sanitario de Huelva

Peñalver Mellado, Carlos
F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Pereira Vega, Antonio
F.E.A. de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Pérez Chica, Gerardo
F.E.A. de Neumología. Sección de Neumología. Hospital Médico-Quirúrgico. Jaén

Pérez Fernández, Antonio Manuel
F.E.A. de Neumología. Sección Neumología. Hospital de Mérida. Badajoz

Pérez Grimaldi, Francisco
M.I.R. de Neumología. Sección de Neumología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Quintana Gallego, Esther
F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Redel Montero, Javier
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Reina Zoilo, Juan José
Sección de Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Reyes Núñez, Nuria
F.E.A. de Neumología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Rodríguez Becerra, Eulogio
Jefe de Sección de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Rodríguez Blanco, Ignacio
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

Rodríguez Jiménez, Alberto
Sección de Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Rodríguez Martínez, Raquel
M.I.R. de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Rodríguez Matute, Consolación
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital San Juan de Dios. Sevilla

Rodríguez Portal, José Antonio
F.E.A. de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

Rodríguez Ruiz, Francisca
D.U.E. de Neumología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Rojas Villegas, Josefa
Técnico de la Unidad de Tabaquismo. Distrito Jerez Costa Noroeste. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Romero Palacios, Pedro José
Neumólogo. Profesor del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada

Romero Romero, Beatriz
F.E.A. de Neumología. Unidad de Neumología. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe

Ruiz García, Aránzazu
F.E.A. de Neumología. Unidad de Sueño. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Sáez Roca, Germán
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Salvatierra Velázquez, Ángel
Jefe Servicio y Director UGC. Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Sánchez Armengol, Ángeles
F.E.A. de Neumología. Unidad de Sueño. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Sánchez Gascón, Fernando
Jefe Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Sánchez Gómez, Jesús Fernando
F.E.A. de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Puerto Real (Cádiz)

Sánchez Osuna, Lourdes
F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba)

Sánchez Quiroga, María de los Ángeles
F.E.A. de Neumología. Sección de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Sánchez Rodríguez, Inmaculada
Sección de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Santiago Villalobos, Rocío
Servicio de Neumología. Hospital San Juan de Dios. Sevilla

Santos Luna, Francisco
F.E.A. de Neumología. Unidad de Trasplante en HAP. Servicio de Neumología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

Sanz Cabrera, Amparo
M.I.R. de Neumología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Segado Soriano, Alejandro
F.E.A. de Neumología. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba)

Serrano Merino, J.
D.U.E. Servicio de Neumología. Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Soto Campos, José Gregorio
F.E.A. de Neumología. Sección de Neumología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Tabernero Huguet, Eva
F.E.A. de Neumología. Hospital Santa Marina. Bilbao

Valenzuela Mateo, Francisco
F.E.A. de Neumología. Hospital del SAS de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Vaquero Barrios, José Manuel
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Vargas Muñoz, A.
D.U.E. Servicio de Neumología. Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Vargas Romero, Javier
F.E.A. de Radiodiagnóstico. Servicio de Radiología. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz)

Velasco Garrido, José Luis
F.E.A. de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen la Victoria. Málaga

Agradecimientos

A José Antonio Córdoba, Pedro Ribelles, Julio Carmona, Manolo Vergara, Rafael Ruiz, Pablo Pons, Rosalina Gómez y Miguel Ángel Gavilán por su confianza y apoyo incondicional. También a todos los autores que han participado en la obra y a nuestras secretarias Mª José e Inma por su labor callada y pocas veces reconocida.

Por último o tal vez debiera decir en primer lugar para mí, a Pepa mi mujer, a la que nunca estaré suficientemente agradecido y sin la que sin duda no hubiera sido posible embarcarme en ningún proyecto y mucho menos llevarlo a cabo con éxito, y a mis hijos Pilar y J. Gregorio, con el deseo de que en un futuro utilicen este Manual en sus inicios como profesionales y, ¿por qué no?, participen en él posteriormente como futuros autores.

José Gregorio Soto Campos

Prólogo

Han pasado más de 3 años desde la primera edición del *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumología*. Teniendo en cuenta la magnífica acogida que tuvo aquel primer proyecto, es para mí un motivo de orgullo y satisfacción como presidente de la sociedad NEUMOSUR prologar este segundo proyecto.

No sólo es una segunda edición del manual, sino que realmente se ha vuelto a escribir en su totalidad, conservando la estructura básica de temas, autores y calidad del anterior.

Hay que destacar que en este nuevo manual han participado un mayor número de autores (más de 140), de las Comunidades de Andalucía, Extremadura y Murcia. Además de la colaboración de neumólogos y cirujanos de tórax, han contribuido también especialistas en Radiología, D.U.E., y otros expertos en especialidades como bioestadística, fisioterapia o medicina legal. Se ha ampliado el número de capítulos en relación al anterior manual hasta un total de 56. Por lo tanto se puede afirmar que este nuevo manual recoge con elevada calidad y pragmatismo la experiencia y conocimiento de los especialistas en patología torácica de nuestras comunidades.

Como indiqué al prologar la primera edición, considero que este libro continuará siendo un manual de referencia en nuestra especialidad y se actualizará en próximas ediciones.

Felicitar nuevamente a todos los autores y especialmente al coordinador de la obra, Dr. Soto Campos, por la ilusión, tenacidad y el inmenso trabajo que ha desarrollado. Creo que todos somos conscientes de que sin esa labor no hubiera sido posible la realización de este gran proyecto.

Francisco Javier Álvarez Gutiérrez
Presidente de NEUMOSUR

Prólogo

Decía un famoso abogado, al prologar el libro de un no menos famoso juez, que prologar es más difícil que epilogar, y continuaba diciendo que, generalmente, los prólogos sobran porque casi todos suelen ser inanes, convencionales, aburridos o pretenciosos.

Como el inicio de este prólogo ya suena a pretencioso, intentaré que la continuación no sea aburrida, convencional o inane, palabra, por cierto, puesta de moda al referirse un conocido locutor a un no menos conocido director.

Y, para "aliviarme en la suerte", haré un poco de epílogo y otro poco de prólogo.

No me parece inútil el contar cómo hace unos años, cuarenta para ser exacto, cuando el Servicio de Medicina Interna estaba compuesto por un Jefe de Servicio y dos adjuntos, ni en los mejores sueños, pude imaginar una Unidad de Respiratorio con ocho facultativos, tres médicos residentes, una sala de hospitalización con veintiséis camas, salas de exploraciones y consultas.

Eso sí, desde los primeros años, en que se trabajaba con el ureómetro de Van Slyke, las radiografías se revelaban a mano, y hablar del Adjunto de guardia o de "la UCI", Hematología, marcapasos, fibroscopias, TAC, Eco, RM, PET, etc., no era posible porque no existían, se ha pasado a veces, de una exhaustiva exploración clínica, a solicitar alguna técnica y a ver qué pasa.

Cuando, con el paso de los años, el Servicio de Medicina aumentó de forma progresiva el número de médicos, gracias al trabajo y tesón de nuestro Jefe del Servicio de Medicina Interna, don Luis Rodríguez Novoa, tuvimos la suerte de que tres de ellos tenían el título de neumólogo, por lo que, aunque de manera no oficial y gracias a la libertad de acción que nos proporcionaba don Luis, iniciamos nuestra andadura como Unidad de Neumología, allá por el año 1976 o quizás un año antes.

Para no ser aburrido, podría contar anécdotas pero sólo mencionaré dos, como aquella en que, al pasar sala, le preguntó el médico a la enfermera: ¿el paciente está con Dogmatil? y, rápidamente, contestó el citado enfermo: ¡No, no, yo estoy con Don Miguel; (su médico de siempre)! O aquella en que el médico le indicaba a un paciente: ¡siéntese aquí!, al tiempo que se agachaba a recoger su bolígrafo del suelo. Naturalmente, el paciente se le sentó en la espalda.

Por cierto, mi agradecimiento a don Luis, ya que me enseñó, no sólo Medicina, sino a saber tratar con el paciente y más aún con el médico.

Cuando la unidad pasó oficialmente a una Sección de Neumología, por los ochenta, empezaron a llegar gente nueva con empuje y qué empuje. Se inició otra medicina aparte de la rutinaria asistencial, publi-

caciones, congresos, cursos, el nacimiento de nuestra Jornada Neumológica jerezana, el conseguir la docencia y, sobre todo, el nacimiento de nuestro *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*, del que, y como ya vaticinó nuestro presidente, Francisco Álvarez, en el prólogo de la primera edición y hace sólo tres años, ahora redacto el prólogo/epílogo, de la segunda edición en la que han participado ya 140 autores, médicos, enfermeros, técnicos o estadistas.

Sí es convencional, pero imprescindible y como resumen de todos los años que han llevado al nacimiento de esta edición, reiterar mi agradecimiento a Luis Rodríguez Novoa por lo ya citado, a nuestro inolvidable Fernando Sánchez Gascó, por la amistad que nos profesó y las ayudas que nos dio y, cómo no, a Gregorio por ser tan vitalista como el primer día que lo conocí.

Salvador Navas Vázquez
Jefe de la Sección de Neumología
Hospital General de Jerez

Índice

I. PROCEDIMIENTOS

1. Nuevas tecnologías y aplicación a la Neumología
E. Quintana Gallego, J.L. López-Campos Bodineau 3

2. Análisis bioquímicos aplicados a enfermedades respiratorias
J. García Vera, J.G. Soto Campos, D. del Castillo Otero, S. Navas Vázquez 11

3. Aspectos básicos en radiología de tórax
J. Vargas Romero 23

4. TC, RM, PET en las enfermedades torácicas
J.D. García Jiménez, A. Arnedillo Muñoz, C. García Polo 53

5. La ecografía como técnica neumológica
M. Arenas Gordillo, D. del Castillo Otero, F. Valenzuela Mateo, F. González Grimaldi, F. Rodríguez Ruiz 63

6. Exploración funcional respiratoria: aplicación clínica
G. García de Vinuesa Broncano, G. García de Vinuesa Calvo 73

7. La prueba de ejercicio cardiopulmonar en Neumología
F. Ortega Ruiz, P. Cejudo Ramos, E. Márquez Martín 89

8. Calidad de vida aplicada a la Neumología
T. Elías Hernández, D. González Vergara 105

9. Broncoscopia diagnóstica
I. Alfageme Michavila, N. Reyes Núñez, J. Gallego Borrego, M. Merino Sánchez 115

10. Broncoscopia intervencionista terapéutica
C. Disdier Vicente, J. Cosano Povedano, L. Muñoz Cabrera, A. Cosano Povedano 129

11. Toracoscopia médica y procedimientos terapéuticos
B. Romero Romero, C. Olmedo Rivas, A. Hernández Martínez, E. Laserna Martínez 147

12. Rehabilitación respiratoria
P. Cejudo Ramos, F. Ortega Ruiz, E. Márquez Martín 155

13. Ventilación mecánica no invasiva
D. del Castillo Otero, C. Cabrera Galán, M. Arenas Gordillo, F. Valenzuela Mateos 167

14. Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de los resultados
A. Sánchez Armengol, C. Carmona Bernal, A. Ruiz García 187

15. Evaluación preoperatoria en respiratorio
J.M. Vaquero Barrios, A.M. Escribano Dueñas, J. Redel Montero, F. Santos Luna 199

16. Genética de las enfermedades respiratorias
P.J. Romero Palacios, J.A. Lorente Acosta, J.C. Álvarez Merino, J.D. Luna del Castillo 209

II. SÍNDROMES

17. Valoración del paciente con insuficiencia respiratoria aguda y crónica
A. Arnedillo Muñoz, C. García Polo, J.D. García Jiménez 225

18. Estudio del nódulo pulmonar solitario
A. Conde Valero, E. Navascués Martínez 233

19. Manejo del paciente con hemoptisis
P. García López 243

20. Valoración del paciente con disnea. Escalas de medición
G. Sáez Roca, A. de la Fuente Cañete 253

21. Dolor torácico
M.V. Hidalgo Sanjuán, M.C. Fernández Aguirre, F. Linde de Luna, R. Rodríguez 267

22. Estudio del paciente con tos crónica
J.L. Velasco Garrido, M.C. Fernández Aguirre, M.V. Hidalgo Sanjuán, N. Avisbal Portillo 275

23. Valoración del paciente con rinitis
J.M. Bravo Santervás, F. Canales Cid, I. Jiménez Catena 283

24. Manejo del paciente con derrame pleural
R. García Montesinos, R. Rodríguez Martínez, F. Linde de Luna, A. Levy Naón 295

25. Excesiva somnolencia diurna. Valoración
B. Jurado Gámez, J. Serrano, J.C. Jurado García, A. Vargas 305

III. PATOLOGÍA

26. Patología traqueal
A. Álvarez Kindelán, P. Moreno Casado, J.R. Cano García, D. Espinosa Jiménez 315

27. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tratamiento del paciente estable**
J. Fernández Guerra, F. Marín Sánchez, J.M. García Jiménez 321

28. **EPOC. Tratamiento de las exacerbaciones**
F.L. Márquez Pérez, M.J. Antona Rodríguez, A.M. Pérez Fernández, G. García de Vinuesa 333

29. **Tabaquismo. Terapia farmacológica e intervención psicológica**
M. García Rueda, J. Rojas Villegas 345

30. **Asma: tratamiento basal. Asma difícil de tratar**
L.M. Entrenas Costa 355

31. **Manejo de la agudización asmática. Asma de riesgo vital**
A. Pereira Vega, I. Sánchez Rodríguez, F.L. Gil Muñoz, M.A. Sánchez Quiroga 367

32. **Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo**
F.J. Álvarez Gutiérrez 379

33. **La educación en pacientes con asma y EPOC**
J.M. Ignacio García, L. Palacios Gómez 395

34. **Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática**
J.A. Rodríguez Portal, A. Díaz Baquero, E. Rodríguez Becerra 403

35. **Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Sarcoidosis, eosinofilias, histiocitosis X, microlitiasis alveolar, linfangioleiomiomatosis**
A. Segado Soriano, L. Sánchez Osuna, J.C. Bioque Rivera, M. Hidalgo Ramírez 415

36. **Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón secundarias: alveolitis alérgica extrínseca. Vasculitis**
A. Falces Sierra, C. Maza Ortega 427

37. **Bronquiolitis**
R. Ayerbe García 439

38. **Enfermedades pulmonares ocupacionales**
F. Casas Maldonado 451

39. **Enfermedad tromboembólica venosa. Profilaxis**
C. Rodríguez Matute, R. Santiago Villalobos 461

40. **Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento**
R. Otero Candelera, D. González Vergara 471

41. **Hipertensión arterial pulmonar**
J.F. Sánchez Gómez, E. Tabernero Huguet 487

42. **Neumonía adquirida en la comunidad**
J.J. Martín Villasclaras, A. Dorado Galindo, P. Jiménez Escobar, M.C. Escobedo Pajares 499

43. **Neumonía nosocomial**
B. Alcázar Navarrete 511

44. **Manejo de las infecciones respiratorias en el paciente inmunodeprimido**
G. Pérez Chica, M. López López, B. Alcázar Navarrete, E. Granados Valverde 521

45. **Tuberculosis. Estudio convencional de contactos. Profilaxis y tratamiento de la infección latente**
I. Rodríguez Blanco, C. Jurado Díaz, A. Sanz Cabrera, E. Molina Ortiz 533

46. **Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento**
J. Calvo Bonachera, M.S. Bernal Rosique, J.F. Medina Gallardo 541

47. **Enfermedad por micobacterias ambientales. Micosis pulmonares. Aspergilosis**
J. Hernández Borje, J.A. Gutiérrez Lara, J.A. Marín Torrado 555

48. **Fibrosis quística del adulto**
A. Padilla Galo, F.J. Carboneros de la Fuente, I. Gaspar García 581

49. **Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias no FQ**
C. Olveira Fuster, F. Espíldora Hernández, A. Padilla Galo, J.L. de la Cruz Ríos 595

50. **Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico**
A. Salvatierra Velázquez, J.R. Cano García, P. Moreno Casado, D. Espinosa Jiménez, J. Illana Wolf 611

51. **Cáncer de pulmón. Tratamientos quimioterápico y radioterápico**
J.J. Reina Zoilo, P. Jiménez Gallego, A. Rodríguez Jiménez, A. Montaño Periáñez 623

52. **Cáncer de pulmón. Manejo del paciente terminal. Medidas paliativas**
C. García Polo, J.D. García Jiménez, A. Arnedillo Muñoz 635

53. **Mesotelioma pleural maligno**
A.M. Escribano Dueñas, J.M. Vaquero Barrios 649

54. **Manejo del pulmón metastásico**
M. Cazorla López, A. Rodríguez Jiménez, J.J. Reina Zoilo, A. Inoriza Rueda, P. Gallego Jiménez 657

55. **Neumotórax**
C. Peñalver Mellado, M. Lorenzo Cruz, F. Sánchez Gascón 665

56. **Paciente subsidiario de trasplante pulmonar. Manejo del enfermo trasplantado**
F. Santos Luna, J. Redel Montero, J.M. Vaquero Barrios, M.J. Cobos Ceballos 675

Índice de materias 687

Se encuentran posicionados en todos los escalones de tratamiento de la enfermedad. Desde el inicial, como alternativa al tratamiento con glucocorticoide inhalado y en los restantes, como opción a añadir, ya que han demostrado poder reducir las dosis necesarias de glucocorticoides inhalados mejorando el control[9].

Glucocorticoides sistémicos

Su mecanismo de acción es similar al de los inhalados, aunque por vía sistémica pueden alcanzar un número mayor de dianas terapéuticas. Su papel como medicación de control queda restringido debido a los importantes efectos secundarios y una vez agotadas otras posibilidades de medicación de tercera línea como antagonistas de los receptores de los leucotrienos y teofilina retardada.

Teofilinas

Actualmente, y a la espera de la comercialización de los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, sólo están recomendados los preparados de liberación sostenida, con efecto broncodilatador menor que los agonistas beta-2 de acción prolongada, como una de las opciones a añadir de tercera línea en el asma persistente grave[2].

Omalizumab

Los anticuerpos monoclonales anti-IgE constituyen una nueva opción en el tratamiento del asma que ha demostrado efecto beneficioso cuando el mecanismo fundamental implicado es la IgE[1]. Omalizumab reduce las exacerbaciones y las hospitalizaciones, a la vez que mejora los niveles de obstrucción y la calidad de vida. La indicación actual para su uso es en asma no controlada a pesar de tratamiento correcto con glucocorticoides inhalados y agonistas beta-2 inhalados a dosis altas en pacientes mayores de 12 años sensibilizados al menos a un alérgeno perenne y con IgE sérica entre 30 y 700 UI/ml. Hay guías de tratamiento que, en caso de estar indicado, lo recomiendan antes que los glucocorticoides orales[10], por lo que cabe esperar que su posición definitiva en el tratamiento vaya definiéndose conforme crezca la experiencia de su uso.

Los efectos secundarios de este tratamiento son en general infrecuentes y principalmente locales, aunque se recomienda su administración bajo control médico especializado.

Medicación de rescate

Agonistas beta-2 de acción rápida

Ejercen su acción broncodilatadora relajando el músculo liso de la vía aérea al estimular el receptor beta-2, aumentando así el tono simpático.

Principios activos: salbutamol y terbutalina. La vía de administración de elección es la inhalada ya que por ella tienen efecto comparable a la oral y provocan significativamente menos efectos secundarios.

Están indicados para revertir la broncoconstricción episódica, para yugular las exacerbaciones y para la prevención de síntomas desencadenados por el esfuerzo. Deben prescribirse a demanda y no a dosis pautada. Un aumento de sus necesidades puede indicar inicio de pérdida del control de la enfermedad. Su uso continuo puede provocar tolerancia al efecto broncodilatador, incluso en presencia de un tratamiento con glucocorticoides inhalados.

El receptor beta-2 presenta un polimorfismo genético cuyo papel en el desarrollo de tolerancia o respuesta al fármaco está aún por determinar. Los efectos secundarios que presentan son similares a los descritos para los de acción prolongada.

Anticolinérgicos

Bloquean el efecto de la acetilcolina que liberan las terminaciones colinérgicas de la vía aérea induciendo broncodilatación al disminuir el tono vagal.

Preparados: bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio, ambos exclusivamente por vía inhalatoria. No está establecido su papel como medicación de control en el manejo a largo plazo del asma estable, aunque el ipratropio sí mejora levemente, pero con significación estadística, la función pulmonar cuando se da nebulizado junto con agonistas beta-2 en las crisis, disminuyendo las hospitalizaciones[11].

Tabla II. Clasificación del asma en función de la gravedad

	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Persistente grave	Continuos Crisis frecuentes Actividad habitual muy alterada	Frecuentes	FEV1 o PEF < 60% Variabilidad > 30%
Persistente moderada	Diarios Afectan actividad y sueño	> 1/semana	FEV1 o PEF 60-80% Variabilidad > 30%
Persistente leve	> 2 días/semana pero no a diario	> 2 veces/mes	FEV1 o PEF 80% Variabilidad 20-30%
Intermitente	2 días/semana	2 veces/mes	FEV1 o PEF 80% Variabilidad < 20%

Basada en las referencias 1 y 2.

Efectos secundarios: en general, leves. Sequedad bucal y mal sabor como más significativos.

Tratamiento escalonado

A la hora de instaurar tratamiento, podemos encontrarnos con dos situaciones. En primer lugar, el paciente no tiene previamente, por lo que debe decidirse con qué fármaco o combinación de fármacos iniciamos la medicación. Lo recomendado en este caso es retomar la clasificación basada en la gravedad (Tabla II), que nos permite colocar fácilmente a cada paciente en un escalón de gravedad determinado, el más grave del que cumpla al menos un criterio. Cada escalón lleva aparejado un fármaco o combinación de los mismos (Figura 1). Esta recomendación puede ser válida para el tratamiento inicial que será siempre variado en función del grado de control que alcancemos con él.

Si el paciente ya está realizando tratamiento, debe establecerse su grado de control. Para ello existen criterios de control basados en las recomendaciones de expertos[1] (Tabla III). Además, pueden utilizarse diferentes herramientas para medir el grado de control del asma como el *Asthma Control Test*[12] (http://www.asthmacontrol.com), *Asthma Control Questionnaire*[13] (http://www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm), *Asthma Therapy Assessment Questionnaire*[14] (http://www. ataqinstrument.com) o *Asthma Control Scoring System*[15]. Son cuestionarios, algunos autoadministrados, validados al castellano, o en periodo de serlo, que miden diferentes aspectos de la enfermedad, incluyendo algunas veces la función pulmonar.

Si el paciente se encuentra en situación de control (Tabla III), puede optarse por mantener la medicación que tenga, aunque lo recomendado, en especial si la situación se mantiene estable en los últimos tres meses, es intentar descender la medicación controladora hasta alcanzar la dosis mínima eficaz capaz de mantener el control. Si el asma está parcialmente controlada, puede considerarse incrementar el tratamiento, siempre ponderando los factores que hacen referencia a las preferencias del paciente, seguridad y costo de la medicación. Por último, en situación de asma no controlada, debe incrementarse la medicación hasta intentar lograr el control puesto que esta situación puede evolucionar hacia una exacerbación.

El tratamiento se escalona en seis etapas[1] (Tabla IV), anteponiendo siempre a la instauración de cualquier fármaco la educación, el control ambiental (incluyendo la abstinencia del tabaco) y el tratamiento de las comorbilidades conocidas.

Los agonistas beta-2 adrenérgicos de acción rápida ocupan, en cualquiera de los escalones, el puesto de medicación de rescate empleada a demanda cuando sea necesario para revertir los síntomas episódicos. Además, constituyen la única medicación recomendada en el escalón primero,

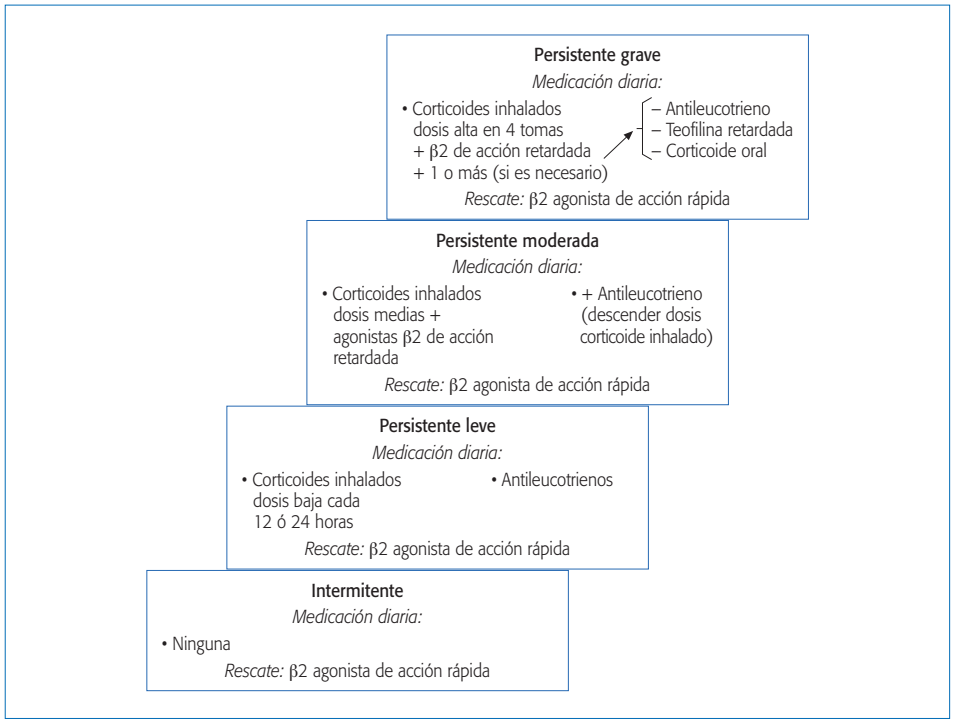

Figura 1. Tratamiento escalonado del asma en función de la gravedad (basada en las referencias 1 y 2).

Tabla III. Clasificación del asma en función del grado de control

Características	Controlada (todo)	Parcialmente (alguno/semana)	No controlada
Síntomas diurnos	No (2 o menos/semana)	Más de dos veces en semana	Tres o más características de parcialmente controlada en cualquier semana
Limitación de actividades	No	Alguna	
Síntomas nocturnos	No	Alguno	
Medicación de rescate	No (2 o menos/semana)	Más de dos veces en semana	
Función (PEF/FEV1)	Normal	< 80%	
Exacerbaciones	No	Una o más al año	Una en cualquier semana

Basada en la referencia 1.

donde no es necesario ningún controlador. En este escalón, debe considerarse iniciar tratamiento antiinflamatorio si el paciente precisa rescate más de dos veces en semana.

A partir del escalón segundo, aparece la medicación antiinflamatoria. En éste, debe elegirse entre una de las dos opciones sugeridas, glucocorticoide inhalado a dosis baja, o antileucotrieno.

Tabla IV. Tratamiento en función del grado de control

		Educación, control ambiental y tratamiento de las comorbilidades					
		1	2	3	4	5	6
Medicación de control	Elección		GCI dosis bajas	GCI dosis bajas + LABA	GCI dosis medias + LABA	GCI dosis altas + LABA	GCI dosis altas + LABA + corticoides
	Otras opciones		ALT	• GCI dosis medias • GCI dosis bajas + ALT	GCI dosis medias + ALT	Añadir: • ALT • Teofilina • Omalizumab	Añadir: • ALT • Teofilina • Omalizumab
Rescate		Agonistas beta-2 de acción rápida					

GCI: glucocorticoide inhalado; ALT: antagonista de los receptores de los cisteinil leucotrienos; LABA: agonista beta-2 de acción prolongada.
Modificado de las referencias 1 y 2.

A partir del tercer escalón, aparece como opción recomendada el tratamiento combinado de glucocorticoide inhalado-agonista beta-2 de acción prolongada, En el tercer escalón, la dosis de glucocorticoide recomendada es baja, para ir incrementándose de manera progresiva hasta el último escalón donde se suman los glucocorticoides orales.

En los dos últimos escalones, debe de añadirse además una o varias de las siguientes opciones: un antagonista de los receptores de los leucotrienos, teofilina retardada o bien omalizumab en el caso de existir unos niveles de IgE sérica entre 30 y 700 junto con sensibilización a un alérgeno perenne.

El tratamiento inicialmente instaurado deberá seguir ajustes periódicos en función del curso clínico para conseguir el control con la mejor relación costo/seguridad. Por ello, tan importante es establecer el nivel de control al inicio, como monitorizar al paciente de manera periódica para realizar los ajustes de medicación requeridos a fin de mantener el control. Es de vital importancia programar las visitas periódicas en periodo de estabilidad clínica y no dejar que sea la aparición de síntomas, o la exacerbación, las que marquen la frecuencia de las visitas.

Sin embargo, no hay muchos datos disponibles sobre la duración óptima de una determinada dosis ni de cuándo realizar los cambios, aunque sí pueden aconsejarse diferentes pautas según el tratamiento que se esté realizando. En el caso de usar sólo glucocorticoides inhalados, cada 3 meses puede bajarse la dosis en un 50%[16] o utilizarlos cada 24 horas[17]. Cuando se está utilizando una combinación de glucocorticoide inhalado y agonista beta-2 de acción prolongada, parece que la opción más recomendada para no perder el control es descender la dosis de glucocorticoide, manteniendo el beta-2[18]. No existe evidencia publicada para hacerlo, pero las recomendaciones que figuran en las guías indican que el tratamiento antiinflamatorio podría suspenderse tras un año de mantener el control con dosis bajas[1].

ASMA DE CONTROL DIFÍCIL

Puede definirse como el asma que persiste con un nivel de control insuficiente a pesar de mantener tratamiento adecuado para su nivel de gravedad[19]. Se desconoce con exactitud su prevalencia, citándose la cifra del 5%[20].

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)[2] distingue entre el asma de control difícil verdadera y falsa, que aglutina otras causas distintas de la enfermedad y que son las responsables de originar la mala respuesta terapéutica.

Los criterios para su diagnóstico se basan en las recomendaciones de la Sociedad Europea[21]:

- **Criterios mayores:**
  - Uso de esteroides orales continuos o más de 6 meses en el último año.
  - Uso de glucocorticoides inhalados a dosis altas junto con otro fármaco.
- **Criterios menores:**
  - Necesidad diaria de agonista beta-2 de acción rápida de rescate.
  - FEV1 < 80%, o variabilidad de pico de flujo > 20%.
  - Una o más visitas a urgencias el último año.
  - Tres o más ciclos de glucocorticoides orales en el último año.
  - Episodio de asma de riesgo vital previo.
  - Deterioro rápido y progresivo de la función pulmonar.

El diagnóstico se establece cuando se cumplen los dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores.

Falso asma de control difícil

Constituyen el grupo más numeroso de pacientes y suele responder a una o varias de las siguientes circunstancias:

- **El diagnóstico del asma es erróneo:** el cuadro clínico del asma bronquial es lo suficientemente inespecífico como para que pueda ser confundido con otra patología, incluso no neumológica (como la disfunción ventricular izquierda). En este apartado cabe incluir a las denominadas pseudoasmas, es decir, alteraciones de la vía aérea superior, como la disfunción de cuerdas vocales, tumores, cuerpos extraños, malacias traqueales, etc. que cursan con obstrucción. Ante un asma de control difícil siempre debe cuestionarse el diagnóstico clínico de asma y corroborarlo mediante la demostración de la existencia de una obstrucción reversible, variabilidad de flujos o hiperreactividad bronquial.
- Hay realmente un asma, pero además se dan otras circunstancias:
  - Otra enfermedad coexistente la agrava y ha pasado desapercibida al tener síntomas que total o parcialmente coinciden con los del asma, por lo que permanece sin tratamiento. A la cabeza de este apartado, los problemas rinosinusales y el reflujo gastroesofágico. Con frecuencia, el asma y la rinitis coexisten en el mismo paciente[2]. Datos epidemiológicos indican que entre el 30 y el 99% de los pacientes con asma tienen síntomas nasales y entre el 15 y 40% de los pacientes con rinitis tienen asma. Recientemente, se ha propuesto el término de enfermedad de la vía respiratoria única o síndrome de asma y rinitis alérgica combinadas, pero sin que cuente con consenso definitivo[22]. La poliposis nasosinusal se asocia con frecuencia al asma. Su incidencia oscila entre el 10-15% de los asmáticos, pero puede llegar hasta el 36-96% de los que simultáneamente presentan intolerancia a salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos[23]. La existencia de una sinusitis se asocia con aumento de los síntomas de asma. De hecho, hay trabajos que han detectado que en más del 80% de las agudizaciones que precisan consultar a urgencias existen anomalías radiológicas de los senos paranasales. Entre los pacientes con asma bronquial, la prevalencia de reflujo gastroesofágico oscila, dependiendo de las series y del método de diagnóstico entre el 15 y el 72%[24], condiciona un aumento de los síntomas y de la variabilidad de los flujos espiratorios así como un deterioro del control del asma. Algunos pacientes muestran una clara correlación entre la presencia de síntomas de reflujo y el empeoramiento de la enfermedad, pero no existe evidencia de que el uso de inhibidores de la bomba de protones mejore el asma o su sintomatología[25], pero algunos subgrupos de pacientes, no identificables *a priori*, sí pueden mostrar beneficio al ser tratados del reflujo. En este apartado además debe descartarse la existencia de bronquiectasias, ansiedad, hipertiroidismo, etc.
  - Existen factores que impiden el control: bien hay exposición continua a un alergeno doméstico u ocupacional, bien mantiene tratamiento con fármacos desencadenantes

como beta-bloqueantes (incluso oculares) o ácido acetilsalicílico u otro antiinflamatorio no esteroideo. La prevalencia del asma inducida por aspirina es variable según la serie consultada. Los valores más altos se dan cuando se utilizan pruebas de provocación oral para detectarla y puede estimarse entre el 14 y el 29% en adultos y entre el 0 y el 14% en niños. Son frecuentes los pólipos en la exploración de las fosas nasales. La intolerancia se manifiesta por la aparición de una exacerbación del asma junto con frecuente rinorrea, enrojecimiento conjuntival y cutáneo en cara y cuello a los pocos minutos de ingerir aspirina[26]. El broncoespasmo así inducido suele ser grave, pudiendo acompañarse de shock, pérdida de conciencia e incluso parada respiratoria. La reacción depende, no sólo de factores individuales, sino también del propio medicamento (potencia anticiclo-oxigenasa) y de la dosis administrada. No existe prueba de laboratorio diagnóstica, excepto el test de provocación con aspirina oral o inhalada. El oral es peligroso, pero la provocación bronquial es menos sensible. El desarrollo de intolerancia a la aspirina implica su permanencia de por vida, debiendo recomendarse su evitación, la de cualquier otro producto que la contenga, así como otros analgésicos que inhiban la ciclooxigenasa. Estos pacientes suelen presentar sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos que también pueden desencadenar asma en una proporción variable de los intolerantes a la aspirina. El 98% no suelen tolerar ibuprofeno, el 100%, naproxeno y el 93%, diclofenaco, mientras que para el que el paracetamol sólo muestran intolerancia una baja proporción, en torno al 7%.

– Incumple la medicación. Quizá deba ser por su frecuencia el primero en sospecharse, pero también es el más difícil de demostrar fehacientemente. Otro factor no despreciable dentro de este apartado es el mal manejo de dispositivos inhalatorios.

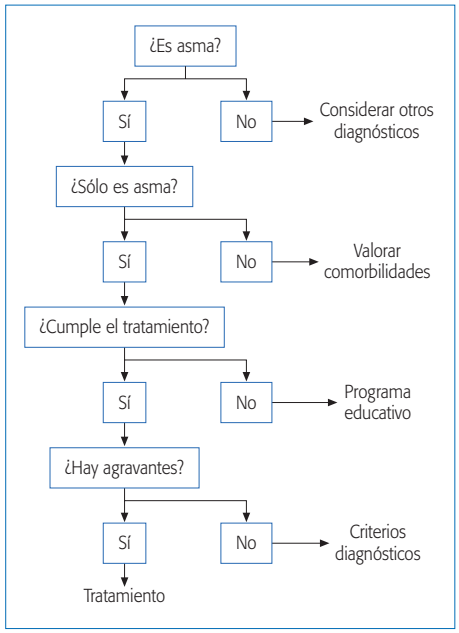

Figura 2. Algoritmo diagnóstico para el asma de control difícil (modificado de la referencia 19).

Actitud diagnóstica

Para llevar a cabo el diagnóstico de asma de control difícil, debe seguirse un protocolo reglado, pero no existe consenso internacional. La GEMA[2] propone una aproximación diagnóstica y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha publicado una normativa de manejo del asma de control difícil[19] basada en diferentes consensos y revisiones[2,20,21]. Los autores proponen un proceso diagnóstico estructurado a lo largo de un mínimo de 3 visitas, pero que a veces debe extenderse en el tiempo hasta confirmar el diagnóstico (Figura 2).

Primera visita

- Debe realizarse de nuevo toda la historia clínica, empezando por síntomas, crisis, desencadenantes, incluyendo historial exposicional (doméstico y laboral) y comorbilidad, especialmente dirigida a patología rinosinusal y reflujo gastroesofágico.
- Exploraciones complementarias:
  – Radiografía de tórax en dos proyecciones.

  – Curva flujo-volumen, con prueba de broncodilatadores. Si es normal y los broncodilatadores son negativos, plantear provocación bronquial inespecífica o monitorización domiciliaria del pico de flujo. En este punto, debe plantearse descartar la existencia de alguna forma de pseudoasma, especialmente si hubiera alteraciones de la rama inspiratoria de la curva flujo-volumen.
- Descartar ansiedad-hiperventilación, incluso utilizando para ello estudio psicológico con cuestionarios específicos.
- Iniciar el proceso educativo, especialmente adiestramiento en el uso de inhaladores y determinación domiciliaria del pico de flujo.
- Clasificar la gravedad del asma (Tabla II) e instaurar el tratamiento estimulando el cumplimiento.

Segunda visita (7-30 días después)

Valoración de la evolución, respuesta al tratamiento, cumplimiento, registro domiciliario de pico de flujo y realización de espirometría con broncodilatadores. En caso de persistir con la sospecha de un verdadero asma de control difícil y no se pudiera demostrar que fuera uno falso, o de enfermedades con síntomas similares, realizar:

- Exploración funcional con determinación de volúmenes estáticos y difusión.
- Analítica que incluya inmunoglobulinas, IgE, p-ANCA y hormonas tiroideas.
- Estudio de alergenos mediante *prick-test* o RAST.
- Tomografía axial computarizada realizada con técnica de alta resolución.
- Estudio de reflujo, recurriendo incluso a pHmetría de 24 horas.
- Test del sudor.
- Fibrobroncoscopia.
- Estudio de senos paranasales con TAC y consulta a otorrinolaringología, si fuera preciso.
- Estudio psiquiátrico.

En este punto, el estudio debe comenzar por las pruebas menos agresivas, reservando las más invasivas para el caso de que, una vez recibidas las primeras, todavía permanezca sin establecerse el diagnóstico definitivo. Debe seguir manteniéndose el tratamiento ajustado al nivel de gravedad, así como la estrategia educativa.

Tercera visita (1-3 meses después)

Valorar la respuesta, espirometría con broncodilatadores y evaluación del registro domiciliario de pico de flujo. Resultados de lo solicitado. Seguir algoritmo diagnóstico (Figura 2) para confirmar que se trate de un verdadero asma de control difícil.

Programar tratamiento y seguimiento.

Tratamiento

Para el escalón de asma persistente grave, las normativas sólo aspiran a conseguir los mejores resultados posibles con el mínimo de efectos secundarios[1,2] pero en ninguna de ellas suelen figurar recomendaciones específicas para el tratamiento del grupo de pacientes con asma de control difícil.

El esquema ideal debería seguir las siguientes recomendaciones[19]:

- Intentar incentivar el cumplimiento lo máximo posible. Investigar y corregir comorbilidades, como reflujo o alteraciones rinosinusales, o exposición a desencadenantes (domésticos o laborales).
- Tratamiento médico necesario para intentar conseguir, al menos, una situación de control parcial, comenzando incluso con ciclo de esteroides orales (40 mg/día de prednisolona durante 15 días). Si al retirarlos, o durante el mismo, no hay control, añadir: teofilina retardada, antagonista de los receptores de los leucotrienos, anticolinérgicos o esteroides orales. La combinación más eficaz es imprevisible y dependerá de cada paciente. Prever tratamiento para la osteoporosis. Considerar tratamiento con omalizumab si cumple indicaciones para ello.
- Si no hubiera respuesta a los corticoides orales deben investigarse varias posibilidades:
  – Farmacocinética alterada: existen trastornos digestivos que condicionan una absorción incompleta; hay problemas enzimáticos que impiden el paso de prednisona a predniso-

lona (forma activa) o algún otro fármaco concomitante induce el citocromo P450, con lo cual, hay un metabolismo incrementado de los glucocorticoides.
  – Resistencia: en pacientes con FEV1 menor del 70% del teórico y respuesta broncodilatadores, si tras un ciclo de 40 mg/día de prednisona o prednisolona en dos tomas diarias y de dos semanas de duración no hay respuesta, puede duplicarse la dosis otras dos semanas. Si no existe respuesta tampoco, nos encontramos ante una auténtica resistencia a los glucocorticoides. En caso de que tras esta segunda dosis haya sólo una respuesta parcial, nos encontramos una respuesta alterada, pero no ausente. Cualquier tipo de respuesta conlleva una bajada de la dosis hasta conseguir la mínima eficaz en toma única matutina, preferiblemente de prednisona.
- No hay estudios suficientes como para recomendar tratamientos con intención de disminuir la dosis de glucocorticoides orales (ciclosporina, metotrexato, sales de oro, colchicina, cloroquina, dapsona...).
- Planear un seguimiento estrecho, personalizado, con planes de actuación escritos y manejo práctico basado en picos de flujo o síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2007. http://www.ginasthma.com.
2. Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2009. Disponible en http://www.gemasma.com.
3. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids. New Developments. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S1-S53.
4. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. Thorax 2004; 59: 16-20.
5. Szefler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 410-8.
6. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ 2000; 320: 1368-73.
7. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet 1994; 344: 219-24.
8. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest 2006; 129: 246-56.
9. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1862-8.
10. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. Disponible en www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.
11. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. Am J Med 1999; 107: 363-70.
12. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 59-65.
13. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. Chest 1999; 115: 1265-70.
14. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1647-52.
15. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. Chest 2002; 122: 2217-23.
16. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. BMJ 2003; 326 (7399): 1115.
17. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. Respirology 2004; 9: 528-34.
18. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized Comparison of Strategies for Reducing Treatment in Mild Persistent Asthma. N Engl J Med 2007; 356: 2027-39.

19. López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, Bazús González T, de Diego Damiá A, García-Cosío Piqueras F et al. Normativa del asma de control difícil. Arch Bronconeumol 2005; 41: 513-23.

20. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2341-51.

21. ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. Eur Respir J 1999; 13: 1198-208.

22. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001; 1: 7-13.

23. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 99-103.

24. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. Chest 2005; 127: 1227-31.

25. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Tratamiento del reflujo gastroesofágico para el asma en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005, Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

26. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ 2004; 328: 434-40.

31

Manejo de la agudización asmática. Asma de riesgo vital

A. Pereira Vega, I. Sánchez Rodríguez, F.L. Gil Muñoz, M.A. Sánchez Quiroga

MANEJO DE LA AGUDIZACIÓN ASMÁTICA

Introducción

La novedad más importante de la última revisión de la GINA-2006 hace referencia al "control de asma", refiriéndose como tal al control de las manifestaciones clínicas de la enfermedad así como a la estabilidad funcional y la mínima utilización o evitación de la medicación de rescate, entre otros[1]. Sin embargo, en determinadas ocasiones el asma "se descontrola" dando lugar a lo que conocemos como crisis, exacerbación o agudización asmática. Se define como tal al episodio de broncoespasmo que se manifiesta con un aumento progresivo de la disnea, tos, sibilancias y opresión torácica asociados a la disminución del flujo espiratorio (FEV1 o PEF). Es un evento potencialmente grave si no se evalúa y trata de forma adecuada, de ahí la importancia de realizar una correcta detección y evaluación de la misma. Los objetivos del tratamiento pasan, no sólo por aliviar la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia lo más rápidamente posible, sino por planear la prevención de recaídas futuras.

Actitud inicial ante la sospecha de una crisis asmática

La evaluación de una crisis asmática independientemente del medio en que nos encontremos pasa inicialmente por estos tres aspectos[2].

Confirmar que realmente nos encontramos ante una crisis asmática

Es preciso realizar un adecuado diagnóstico diferencial con una serie de patologías que pueden simular o incluso complicar una agudización asmática (insuficiencia cardiaca congestiva, EPOC agudizada, TEP, obstrucción de vía aérea superior, aspiración de cuerpo extraño, disfunción de cuerdas vocales o incluso una crisis de ansiedad). De tal manera que, en pacientes que consultan por disnea y no tienen historia conocida de asma, o bien, no mejoran con el tratamiento administrado, siempre debemos tener presentes estas patologías.

Evaluar de forma correcta la gravedad de la crisis

Es fundamental detectar en un primer tiempo si el paciente presenta criterios de paro respiratorio inminente o extrema gravedad, que nos obligaría a contactar de forma inmediata con un centro hospitalario donde deberá ingresar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) para control y tratamiento. La gravedad de la crisis asmática se determina según la intensidad de la sintomatología, la necesidad de medicación de rescate, la alteración de la función pulmonar expresada con el FEM y las alteraciones gasométricas, todo ello acompañado de mayor o menor repercusión orgá-

Tabla I. Clasificación de la crisis asmática según gravedad

	Leve	Moderada	Grave	Riesgo vital
Síntomas	Tos, sibilancias, disnea a moderados esfuerzos, habla sin dificultad		Disnea de reposo, habla entrecortada	Cianosis
Nivel de conciencia	Pueden estar agitados		Suelen estar agitados	Confusión o coma
Uso de musculatura accesoria	No	Suele aparecer	Habitual	Movimientos paradójicos del tórax
Frecuencia respiratoria	Puede estar incrementada	Incrementada	> 25 rpm en adultos > 40 rpm en niños	
Frecuencia cardiaca	< 110 lpm		> 110 lpm en adultos > 120 lpm en niños	Bradicardia
Auscultación (sibilancias)	Moderadas	Abundantes	Abundantes y fuertes	Silencio auscultatorio
Uso de medicación de rescate	Incrementado pero con respuesta		Excesivo y sin respuesta	
Función pulmonar • FEM • Variabilidad	 > 70% ≤ 20%	 50-70% 20-30%	 33-50% > 30%	 No registrable o < 33%
$SatO_2$ con FiO_2 0,21 (pulsioximetría)	> 95%	92-95%	< 92%	< 92%
PaO_2	Normal	> 60 mmHg	< 60 mmHg	
$PaCO_2$	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg	

nica (Tabla I). Esto es importante no sólo para aplicar las pautas terapéuticas adecuadas en cada caso, sino también para establecer en qué medio debe ser manejada la crisis. Si nos encontramos ante una crisis leve, podemos intentar un tratamiento a nivel extrahospitalario (domicilio del paciente o Atención Primaria), siempre que se disponga de los medios necesarios para su traslado si la respuesta no es adecuada, mientras que la moderada-grave debe ser manejada en la urgencia de un área hospitalaria.

Detectar a los pacientes con asma de riesgo vital

Independientemente del nivel de gravedad de la crisis actual hay que identificar a los pacientes que presentan una serie de factores que predisponen a desarrollar crisis asmáticas de riesgo vital, tal como se explicará detenidamente en la segunda parte de este capítulo.

Manejo de la agudización asmática

Una vez realizada una correcta evaluación del tipo de crisis y teniendo clara la ubicación del paciente, fundamentalmente en función del nivel de gravedad, debemos realizar una buena historia clínica que nos indique las exploraciones complementarias necesarias y con ello el tratamiento idóneo que hemos de aplicar. De esta forma, a todo paciente que solicita atención urgente por una agudización asmática se le debe realizar una anamnesis y exploración física dirigida, una medición de PEF (para determinar el grado de obstrucción) y una pulsioximetría basal (para valorar el intercambio gaseoso).

Anamnesis y exploración física dirigida (Tabla II)

Realizaremos una serie de preguntas enfocadas a valorar el tipo de asma ante el que nos encontramos, si existen factores desencadenan-

Tabla II. Historia clínica dirigida

Anamnesis

- Inicio de los síntomas: ¿cuándo comenzó?
- Desencadenante: ¿relaciona su disnea con algo?
  - ¿Estacionalidad?
  - ¿Tiene mascotas en casa?
  - ¿En qué trabaja? y ¿Ha cambiado de trabajo?
  - ¿Ha tomado AAS, otro AINE o betabloqueantes?
  - ¿Tiene sintomatología catarral?
  - ¿Ha realizado ejercicio físico?
  - ¿Se ha administrado hoy inmunoterapia?
  - ¿Ha abandonado el tratamiento?
- Tratamiento previo a la crisis y el que realiza habitualmente:
  - ¿Ha recibido algún tratamiento antes de venir aquí?: broncodilatadores, corticoides sistémicos…
- Hay que preguntar también acerca de:
  - ¿En qué medio le diagnosticaron el asma?
  - ¿Qué tipo de asma tiene?
  - ¿Ha precisado en alguna ocasión ingreso por asma?
  - ¿Ha precisado en alguna ocasión ingreso en UCI por asma?

Exploración física

- Aspecto general
- Signos de atopia
- Signos de corticoterapia prolongada
- Datos de IC derecha
- Sudoración
- Cianosis
- Nivel de consciencia
- Habla
- Uso de musculatura accesoria
- Asimetría en la auscultación pulmonar
- Pulsos periféricos
- Tensión arterial
- Pulso paradójico
- Frecuencias cardiaca y respiratoria

tes, características de agudizaciones previas y datos objetivos exploratorios que nos indiquen el estado del paciente. Todo ello con el fin de adoptar la pauta terapéutica más adecuada en cada caso[3].

Pruebas complementarias

Utilizaremos los valores de PEF y $SatO_2$ con una doble finalidad, diagnóstico inicial y control evolutivo como dato de respuesta al tratamiento[2]. En función de los valores de PEF se establecen los siguientes grados de obstrucción: leve, moderado, grave y muy grave (leve: > 70% del valor teórico o > 300 L/min; moderado: 50-70% o 150-300 L/min; grave: 30-50% o < 150 L/min; muy grave: < 30% del valor teórico). El resto de exploraciones complementarias se realizarán en casos seleccionados y de forma dirigida:

- **Analítica básica:** hemograma si hay fiebre o sospecha de infección pulmonar y bioquímica para determinación de niveles de potasio ante la toma de beta-2 adrenérgicos a dosis altas así como enzimas cardiacas si se sospecha cardiopatía como causa de la descompensación.
- **Gasometría arterial:** si la saturación arterial de oxígeno ($SatO_2$) es < 92%, si el PEF es < 50%, si no existe mejoría a pesar del tratamiento o si existen signos y síntomas de gravedad o fatiga para evaluar el nivel de $PaCO_2$ y pH.
- **Electrocardiograma:** no es necesario de rutina salvo monitorización cardiaca en pacientes mayores y aquellos con patología cardiaca asociada.
- **Radiografía de tórax:** no de rutina pero indicada ante sospecha de patología cardiopulmonar que complique la crisis asmática (neumonía o atelectasia), si el paciente va a ser hospitalizado o si no hay mejoría con el tratamiento administrado para descartar patologías asociadas de difícil diagnóstico.

Tratamiento

En este punto diferenciamos el manejo de la crisis asmática en función del ámbito donde nos encontremos, tanto por las características de la crisis como por razones obvias de disponibilidad de medios y recursos que aseguren una buena atención del paciente[1].

Extrahospitalario

Las exacerbaciones más leves, definidas como una reducción en el pico flujo de menos del 20%,

despertares nocturnos y aumento del empleo de un β2-agonista de acción corta pueden tratarse generalmente en un centro de atención primaria. Se administrarán:

Broncodilatadores

En las exacerbaciones de leves a moderadas, la administración repetida de β2-agonistas inhalados de acción rápida (2-4 inhalaciones cada 20 minutos en la primera hora) es el mejor método para revertir la obstrucción. Tras la primera hora, la dosis del β2-agonista dependerá de la gravedad de la exacerbación. Las leves responden con 2-4 inhalaciones cada 3-4 horas; las moderadas requieren 6-10 inhalaciones cada 1-2 horas. Si no objetivamos respuesta con el tratamiento administrado o existen dudas, debe remitirse al paciente a un centro hospitalario. Respecto al sistema de inhalación a utilizar, la administración del broncodilatador por medio de un MDI, idealmente junto a un espaciador, es la medida más costo/efectiva, frente al uso del nebulizador[4]. No se precisan medicamentos adicionales si el β2-agonista inhalado de acción rápida produce una respuesta completa (PEF > 80% del previsto o mejor personal) y la respuesta se prolonga durante 3-4 horas.

Corticoides

Deben utilizarse glucocorticoides orales (0,5-1 mg de prednisona/kg o su equivalente durante un periodo de 24 horas), si la exacerbación tiene lugar después de adoptar otras opciones de tratamiento corto pautadas cuando se pierde el control del asma. En este caso si el paciente no responde al tratamiento broncodilatador, debemos derivar al paciente a un centro hospitalario.

Si el paciente es dado de alta se establecerá un plan escrito de tratamiento.

Hospitalario

Las exacerbaciones graves de asma son una emergencia médica que puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que es más seguro tratarlas en urgencias. Objetivos terapéuticos que se plantean[5]: asegurar una adecuada oxigenación arterial mediante la oxigenoterapia, revertir la obstrucción al flujo aéreo con diversos broncodilatadores, reducir la inflamación de la vía aérea utilizando corticoides sistémicos[6], sin olvidar la prevención de recaídas. Para ello disponemos de los siguientes tratamientos:

Oxigenoterapia

La hipoxemia asociada a hipocapnia y alcalosis es la alteración más frecuente de los gases sanguíneos en la agudización asmática. Se produce por desequilibrio en la relación ventilación/perfusión y puede corregirse con flujos de oxígeno moderados (FiO_2, 0,28-0,32), habiéndose demostrado que el uso de oxígeno a alto flujo, no sólo no es beneficioso, sino que puede resultar perjudicial al asociarse a cierto grado de hipercapnia[6]. Nuestro objetivo debe ser mantener una $SatO_2 > 92\%$ (> 95% en niños). Aunque no está recogido en las guías clínicas actuales, se aconseja la humidificación de la mezcla de oxígeno y aire inspirado ya que la deshidratación que ocurre durante una crisis puede agravar el broncoespasmo[7].

Broncodilatadores

- **β2-agonistas adrenérgicos:** constituyen el tratamiento de elección en la agudización asmática por su eficacia y rapidez de acción (evidencia A). Salbutamol y terbutalina son los más utilizados, siendo la vía inhalada la más adecuada. Dosis recomendadas: salbutamol, 2,5-5 mg nebulizados o 4 puffs de inhalador presurizado IP (0,1 mg/inhalación) y terbutalina, 10 mg nebulizados o 4 puffs de IP (0,25 mg/inhalación). Se recomienda administrar tres dosis consecutivas cada 30 minutos en función de respuesta y, en casos graves, nebulización continua de salbutamol a ritmo de 10 mg/h. Aunque el grado de broncodilatación obtenido con dosis equiefectivas de β2 en IP o nebulizado es similar (evidencia A), los β2 administrados mediante IP con cámara espaciadora permiten una broncodilatación más rápida, más profunda y con menos efectos secundarios que los administrados por vía nebulizada. El formoterol, broncodilatador de acción prolongada, tiene efecto rápido de inicio y dura-

dero, habiendo demostrado ser igualmente efectivo sin aumentar los efectos colaterales, aunque es considerablemente más caro. Proporciona soporte y garantías rápidas en combinación con budesónida en las exacerbaciones de asma[8].

- **Anticolinérgicos:** la asociación de β2 y bromuro de ipratropio mejora el efecto broncodilatador (evidencia A). Dosis recomendada: 0,5 mg de bromuro de ipratropio nebulizado. No son una alternativa a los β2-agonistas pero sí parece razonable su empleo combinado. Tanto en adultos como en niños han demostrado efecto adicional con mínimos efectos secundarios, disminuyendo las tasas de hospitalización, mejorando la función pulmonar y reduciendo costes[5].
- **Teofilinas:** papel mínimo en el tratamiento de la agudización asmática con un efecto broncodilatador menor que el de los β2-agonistas. Aunque no se ha demostrado ventaja cuando tras la valoración inicial no se evidencia respuesta al tratamiento, puede asociarse la aminofilina (5 mg/kg durante 20 minutos) teniendo presente la posibilidad de efectos secundarios graves, sobre todo cardiacos.
- **Epinefrina (adrenalina):** indicada en el tratamiento de la anafilaxia y del angioedema por vía subcutánea o intramuscular, pero no de forma rutinaria en las exacerbaciones de asma[2].

Corticoides

Tienen como objetivo reducir la inflamación de la vía aérea. Podemos administrarlos por diferentes vías[1].

- **Corticoides sistémicos:** aceleran la resolución de las exacerbaciones por lo que deben ser utilizados en todas ellas excepto en las más leves (evidencia A), especialmente si la dosis inicial inhalada del tratamiento con β2-agonistas de acción rápida fracasa en alcanzar una mejoría, el paciente ya tomaba corticoides orales y las exacerbaciones anteriores requirieron corticoides orales. La vía oral, tan eficaz como la intravenosa, es preferida por ser menos agresiva y costosa. Las corticoides requieren por lo menos 4 horas para producir mejoría clínica. Dosis recomendada, 100-200 mg de hidrocortisona o 40-60 mg de metilprednisolona.
- **Corticoides inhalados:** son eficaces como parte del tratamiento de las exacerbaciones de asma. En un estudio la combinación de dosis altas de corticoides inhalados y de salbutamol, en asma aguda, proporcionó mayor broncodilatación que el salbutamol solo (evidencia B) y mostró mayor ventaja que agregar corticoides sistémicos en todos los parámetros. Son tan eficaces como los orales en la prevención de recaídas, de tal manera que los pacientes dados de alta de urgencias con prednisona y budesónida inhalada, tienen un índice más bajo de recaídas que los tratados sólo con prednisona (evidencia B). Una dosis alta de corticoide inhalado (2,4 mg al día de budesónida, en cuatro dosis) alcanza una cifra similar a 40 mg orales de prednisona diaria (evidencia A).

Otros

- **Sulfato de magnesio:** no se recomienda de forma rutinaria. Indicado tan sólo en crisis graves que no han respondido a un tratamiento previo correcto (evidencia A). Se administran en dosis única intravenosa de 2 g en 20 minutos[5].
- **Terapia con helio/oxígeno (heliox):** transforma el flujo turbulento en laminar, disminuyendo así la resistencia de la vía aérea, y por tanto, el trabajo respiratorio. Sin embargo, en la actualidad no puede indicarse de rutina en la agudización asmática, precisándose más estudios para poder sentar una indicación en firme de esta técnica, tal como pone de manifiesto una revisión de la Cochrane publicada en 2006[2,5].
- **Antileucotrienos,** actualmente se precisan más estudios que evalúen su papel en la crisis asmática.

Tratamiento de la causa desencadenante

El tratamiento de la causa de la crisis en el caso de que se conozca, antibioterapia si se trata de una neumonía, drenaje torácico si el neumotórax fue la causa de descompensación…

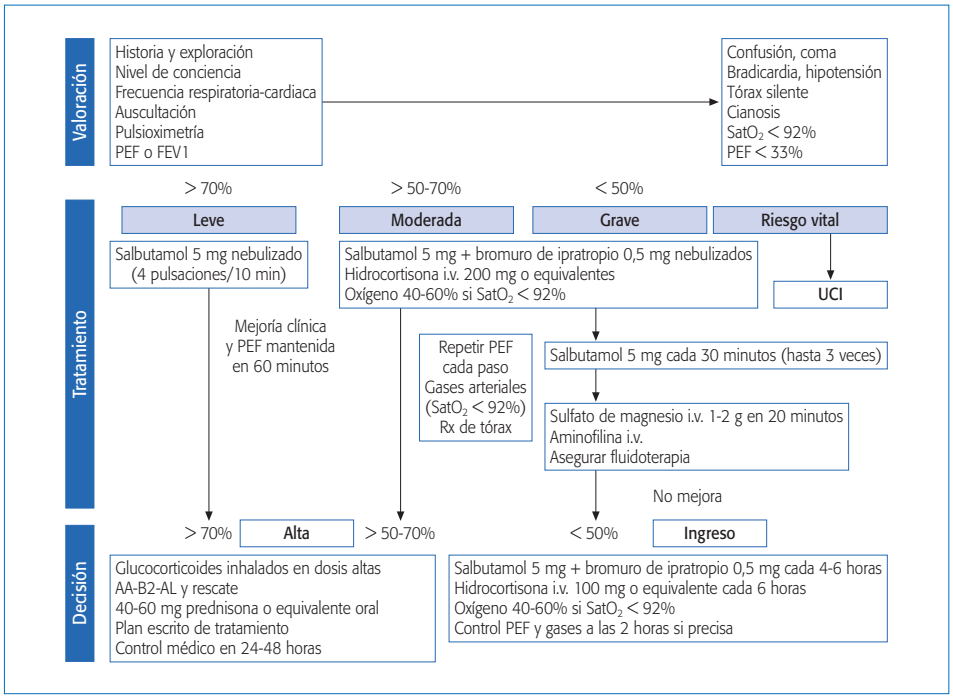

Figura 1. Algoritmo de manejo de la crisis asmática en urgencias (basado en la GEMA). AA-B2-AL: agonista adrenérgico-beta de larga duración; PEF: flujo espiratorio máximo; $SatO_2$: saturación de oxihemoglobina; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

De todos es conocido el beneficio del soporte ventilatorio no invasivo con presión positiva en la agudización de la EPOC, pero no ocurre lo mismo en la crisis asmática donde aún disponemos de pocos estudios al respecto. Éstos apuntan a que su uso puede mejorar la disnea, reducir los valores de la $PaCO_2$ y mejorar la función pulmonar. Sin embargo, la *British Thoracic Society* no recomendaba en 2002 el uso de la VMNI en el fracaso respiratorio agudo de las exacerbaciones asmáticas[9].

En la Figura 1 se presenta uno de los modelos propuestos de algoritmo de manejo de la crisis asmática en urgencias (basado en la guía GEMA).

Actitud final ante una crisis asmática

La decisión final acerca de la ubicación más adecuada del paciente una vez finalizado su atención urgente va a depender, por una parte, de la respuesta clínica y funcional pero, por otra, de las condiciones individuales de cada paciente. Para ello, se utilizan una serie de criterios que, si bien están basados en recomendaciones de expertos, no se dispone en la actualidad de evidencia científica que los avalen, de ahí la importancia de la valoración individual de cada paciente[2].

Criterios de alta hospitalaria

- Mejoría significativa de los síntomas por lo que ingresó el paciente.
- No necesita medicación de rescate y los broncodilatadores se administran con frecuencia no inferior a 4 horas.
- El paciente puede deambular sin disnea.
- La exploración física es normal o casi normal.
- PEF > 70% y $SatO_2$ > 90%.
- No precisa medicación intravenosa.
- Realiza de forma correcta la técnica de inhalación.
- Dispone de un plan escrito de tratamiento.

Al alta el tratamiento debe incluir, β2-agonistas de acción prolongada, β2-agonistas de rápida acción, corticoides inhalados a dosis altas y esteroides orales (40 mg de prednisona al día o equivalente).

Criterios de ingreso hospitalario

Si no cumple los criterios de alta.

Criterios de ingreso en UCI

Si cumple alguno de estos criterios debe al menos plantearse su ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

- Necesidad de intubación y ventilación mecánica.
- Deterioro progresivo del nivel de conciencia.
- Parada cardiaca y/o respiratoria.
- Insuficiencia respiratoria global a pesar de oxigenoterapia en concentraciones altas ($FiO_2 > 50\%$): pH < 7,30; $PaCO_2 > 45$ mmHg; $PaO_2 < 60$ mmHg.

ASMA DE RIESGO VITAL

Introducción

A pesar de los continuos avances que se están produciendo en el conocimiento de la enfermedad asmática en los últimos años, no es infrecuente encontrarnos con algunas situaciones en las que el clínico tiene dificultades para controlar de manera adecuada esta enfermedad[10]. Esto puede ocurrir, bien por los motivos expresados en el capítulo anterior en el asma de control difícil, o en pacientes que presenten crisis de tal gravedad que puedan poner en peligro su vida. En este apartado nos centraremos en analizar las principales características de aquellos pacientes con riesgo de sufrir crisis de asma potencialmente mortales, haciendo hincapié en los principales factores relacionados con el riesgo de padecerlas y en las diferentes formas de presentación clínica que podemos encontrarnos. Finalmente, insistiremos en la necesidad de mantener un estrecho control de estos pacientes basándonos en las medidas de prevención y aspectos educacionales de los mismos.

Concepto

Aunque la gran mayoría de los pacientes asmáticos van a presentar durante su evolución crisis de intensidad de leve a moderada, con una adecuada respuesta al tratamiento, esto no ocurre siempre así. Existe un pequeño porcentaje de pacientes asmáticos expuestos a padecer agudizaciones de tal gravedad que supongan un peligro potencial para sus vidas[11].

Clásicamente, a este asma potencialmente mortal se le conoce en el mundo anglosajón como *fatal asthma o near-fatal asthma* que, aplicado a nuestro entorno, hace referencia a asma mortal o casi mortal, respectivamente. Si englobamos ambos términos, es más adecuado hablar de *asma de riesgo vital (ARV) o potencialmente fatal*. Muchas son las definiciones que de estos procesos se han dado, pero quizás la más útil sea la elaborada por Sears y Rea, que nos propone una definición bastante objetiva permitiendo realizar comparaciones entre las diferentes series descritas de asma de riesgo vital. Así, podemos definir ARV desde dos puntos de vista clásicos, clínico y funcional:

- Clínico: crisis asmática de tal intensidad que, o bien ocasiona la muerte de los pacientes, o les produce ataques tan graves, que llegan a comprometer sus vidas.
- Funcional: exacerbación grave que cursa con una hipercapnia superior a 50 mmHg y/o una acidosis inferior a pH 7,30, tanto si el paciente precisa, o no, ventilación mecánica para su tratamiento.

Datos epidemiológicos

La elevada prevalencia de la enfermedad y el incremento de su incidencia y morbimortalidad en los últimos años justifican la consideración del asma como un problema sociosanitario de primera magnitud. Existe una gran variabilidad en las tasas de prevalencia descrita debido a diferentes causas (falta de uniformidad de criterios diagnósticos, diversidad metodológica empleada y variabilidad ambiental, entre otras)[10]. Respecto al ARV, los datos epidemiológicos disponibles en España son muy escasos. La tasa de mortalidad en nuestro país se sitúa en un nivel intermedio respecto a los países de

nuestro entorno. Rodrigo et al[11] indican que la tasa por millón de habitantes año era de 10,1 en hombres y de 13,2 en mujeres y Morell et al[12] encuentran que entre las exacerbaciones asmáticas registradas en una amplia zona de Barcelona, el 3% de ellas correspondían a crisis de ARV. Actualmente la mayoría de las muertes relacionadas con asma ocurren en la comunidad (domicilio, lugar de trabajo o durante el traslado al hospital), siendo la hipoxia cerebral como resultado de la parada cardiorrespiratoria la causa de muerte más frecuentemente comunicada. En este sentido hay que destacar la puesta en marcha del programa AIRE, para tener localizados a pacientes con asma severa o antecedentes de crisis de ARV y poderles dar atención "inmediata" a nivel extrahospitalario. En los pacientes que llegan al hospital por crisis de ARV y son ingresados en UCI recibiendo ventilación mecánica (VM), la mortalidad es baja[13] y parece relacionarse con los cambios en el manejo de la VM y los cambios en la terapia crónica del asma.

Principales factores de riesgo asociados

Es de vital importancia identificar precozmente los factores de riesgo implicados en la aparición de las crisis ARV, ya que muchos de ellos pueden ser evitados con un adecuado control. En los diferentes estudios epidemiológicos realizados al respecto, son muchos y muy variados los factores que se han visto relacionados con el riesgo de padecer ARV. Si se analizan desde un punto de vista práctico, pueden clasificarse en tres grupos en función del "presunto culpable" que las desencadena (personal sanitario, paciente y enfermedad)[14]. En la Tabla III se recoge de forma pormenorizada dichas causas. En los niños los factores de riesgo son similares a los de los adultos, añadiendo el género masculino y la duración del asma[15]. Aunque algunos estudios han relacionado el uso de la combinación salmeterol y fluticasona con crisis de ARV, no parecen haberse confirmado estos datos[16].

Tabla III. Causas favorecedoras de episodios de asma de riesgo vital

Deficiencias en la actuación del personal o del equipo sanitario
- Retraso por parte del médico en establecer el diagnóstico de crisis asmática
- No reconocimiento de la gravedad de la exacerbación
- Deficiencia en el manejo terapéutico de la crisis
- Retraso en la llegada del paciente al hospital por demora de la ambulancia
- Retirada precoz de los esteroides orales tras la agudización
- Insuficiente tratamiento antiinflamatorio entre las exacerbaciones
- Administración de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE)
- Abuso de fenoterol inhalado o nebulizado a altas dosis
- Falta de control médico periódico o frecuentes cambios del mismo
- Falta de control periódico de la función pulmonar
- No instauración de planes de autocontrol

Deficiencias o particularidades del paciente
- Alteraciones psico-psiquiátricas como actitudes de negación de la enfermedad, depresión, ansiedad, alexitimia…
- Incumplimiento o abandono del tratamiento pautado
- Incumplimiento del plan de autocontrol instaurado
- Falta de reconocimiento de la gravedad de la crisis
- Problemas psicosociales como enolismo y paro laboral
- Retraso en solicitar ayuda o acudir al hospital
- Hábito tabáquico

Enfermedad asmática especialmente grave
- Variabilidad de función pulmonar
- Necesidad de múltiples medicamentos para controlar su enfermedad
- Elevado absentismo laboral y escolar
- Frecuentes ingresos hospitalarios
- Incremento de visitas a su médico en los últimos 12 meses
- Episodios de crisis de asma casi mortal que precisaron ventilación mecánica

Diagnóstico de sospecha

Nunca debemos subestimar la gravedad potencial de una crisis asmática. Realizar una adecuada valoración inicial en cualquier proceso patológico es importante, pero en las probables crisis de ARV cobra aún mayor importancia, debido a que

Tabla IV. Crisis asmática con riesgo vital

- Los pacientes están agitados
- Nivel de conciencia alterado
- Fatiga, cianosis y bradicardia
- Trabajo respiratorio intenso y "silencio auscultatorio"
- El FEM si es posible realizarlo puede estar por debajo del 33%

se ha demostrado que la mayoría de las muertes por asma están asociadas a fracasos iniciales en el reconocimiento de la severidad de la crisis. Es fundamental realizar una valoración rápida y precisa de una serie de parámetros que nos permitirán encuadrar el tipo de crisis ante la que estamos. Por ello, si el paciente presenta algunos de los datos clínicos y fisiopatológicos que aparecen en la Tabla IV, deberemos considerar que estamos ante un ataque de asma que puede comprometer la vida del enfermo. Basándonos en una serie de criterios podemos identificar a los pacientes en riesgo de sufrir crisis más severas y con mayor frecuencia (Tabla V).

Clasificación

Desde un punto de vista clínico, las crisis de asma de riesgo vital pueden manifestarse fundamentalmente de dos formas. Según esto, se han identificado dos distintos fenotipos de crisis de ARV[17]:

Aguda

Caracterizadas por su rápida instauración (generalmente menos de 3-6 horas) en pacientes con asma estable y con buena respuesta al tratamiento broncodilatador en la mayoría de los casos. Existe un predominio de la inflamación neutrofílica. Parecen relacionarse con una exposición masiva a alergenos y con el estrés emocional y, a su vez, pueden ser subclasificadas en:

- Epidémica: producidas por soja u otros alergenos.
- Esporádica: ocasionadas por la ingesta de AINES, sulfitos, comidas, inhalación de alergenos o ser de causa desconocida.

Tabla V. Pacientes en riesgo de padecer ARV

- Ingresos hospitalarios o vitas a urgencias en los 12 meses previos
- Antecedentes de crisis severas
- Necesidad previa de ingreso en UCI o de soporte ventilatorio (VM)
- Reciente uso de corticoides orales
- Múltiples fármacos para su tratamiento
- Pacientes no cumplidores de la medicación habitual
- Bajo nivel psicosocial
- Abuso de beta 2 agonistas inhalados
- Pobre respuesta al tratamiento inicial de la crisis
- Pacientes asmáticos con intolerancia a la aspirina

Subagudas

Con una instauración más lenta (generalmente, más de 6 horas o incluso días), con comienzo gradual y lenta respuesta al tratamiento y son más frecuentes en individuos con asma crónica severa. Se asocia a una inflamación eosinófila. En su mayoría suelen ser consecuencia de errores médicos, incumplimiento del paciente, o por la propia naturaleza muy grave del asma que presentan algunos de estos pacientes.

Formas clínicas especiales

En ocasiones las crisis de ARV pueden manifestarse clínicamente de forma independiente. Es lo que conocemos como perfiles clínicos o subtipos de ARV[14,17]. Dentro de los más frecuentes destacamos:

ARV relacionado con sensibilización a determinados ácaros (Alternaria alternata)

Está descrita en la bibliografía la existencia de asociaciones entre niveles elevados de diferentes ácaros y epidemias de crisis asmáticas. En nuestro país, un estudio multicéntrico de ARV puso de manifiesto que los pacientes sensibilizados a la *Alternaria alternata* presentaban crisis de asma con unas características clínicas específicas y diferentes, cuando se comparaban con las crisis de los pacientes no sensibilizados. Eran más jóvenes, su estan-

cia hospitalaria fue menor, presentaron una mayor proporción de muertes o secuelas neurológicas graves y estaban polisensibilizados a múltiples alergenos[11].

Alteraciones en el control de la ventilación

Un factor importante que predispone a sufrir crisis de ARV es la alteración en la percepción de la disnea. Muchos son los estudios realizados al respecto[18,19], en uno de ellos se ponía de manifiesto que, aproximadamente el 26% de los individuos que habían sido etiquetados de asma, presentaban una percepción de la disnea reducida al compararlos con los individuos sanos equiparados. En estos pacientes "hipoperceptores" se evidenció un número significativamente mayor de visitas a urgencias, de hospitalizaciones, de crisis de asma casi mortal y de muertes durante el periodo de seguimiento[19]. De ahí la importancia de identificar precozmente a estos pacientes proporcionándoles planes de autocontrol y realizando un seguimiento más estricto.

Asma de instauración súbita o brittle asthma[20]

Como hemos indicado en la clasificación del ARV, se describe como ataques fulminantes de asma con instauración en el plazo inferior a 2-3 horas y con una serie de características clínicas y fisiopatológicas diferentes (desencadenados por alergenos respiratorios, ejercicio y estrés psicosocial como causas más frecuentes, obstrucción de la vía aérea más grave pero con mejor respuesta al tratamiento y menor duración de la hospitalización y, finalmente, con un mecanismo patogénico específico mediado por neutrófilos). Es rara y se caracteriza por una amplia variabilidad en el *peak flow* y unas crisis de asma aguda impredecibles en pacientes con tratamiento médico completo y asma "aparentemente controlada". La atopia, el sexo femenino y los factores psicosociales son factores asociados con el *brittle asthma*. Otros posibles factores implicados son la deficiencia nutricional, reducción de la actividad antioxidante y bajos niveles de subclases de IgG.

Psicopatología

Factores psicopatológicos como la ansiedad, desórdenes depresivos o alteraciones de la personalidad pueden predisponer a un ARV[21] y se han relacionado con el mantenimiento de conductas inapropiadas en las crisis agudas de asma dando lugar a un pobre reconocimiento de la intensidad de la crisis. Múltiples estudios han mostrado comportamientos psicológicos peculiares en pacientes con antecedentes de crisis de ARV, en comparación con la población sana o asmática sin antecedentes de asma potencialmente fatal. Se está incorporando el concepto de alexitimia[22] (dificultad para percibir y expresar sensaciones físicas y emociones), relacionándose con el ARV al limitar la capacidad para percibir la intensidad de una crisis asmática así como en el retraso en solicitar ayuda médica. Estos pacientes solían ser "mayores", tenían menor nivel educacional, mayor morbilidad psiquiátrica, mayor porcentaje de asma severa persistente y mayor número de exacerbaciones severas previas.

Pronóstico

A corto plazo es muy variable, dependiendo fundamentalmente de la intensidad y rapidez con que se instaura la crisis. La mayoría de las muertes suelen ocurrir en el medio extrahospitalario. En caso de precisar soporte ventilatorio inmediato la mayoría de las muertes descritas en estos casos van a depender de la propia ventilación mecánica[14,23] aunque, como hemos indicado previamente[13], la mortalidad de los asmáticos en VM es cada vez menor. Si el paciente sobrevive a la crisis aguda, el pronóstico a medio plazo es malo, con una mortalidad en el primer año del 10% y un riesgo de sufrir una segunda crisis del 60%. A pesar de este panorama tan ensombrecedor, no todo es tan negativo, ya que con un adecuado plan de tratamiento y programas de educación adecuados, el pronóstico mejora de forma considerable con un riesgo de sufrir una nueva crisis en torno al 9%.

Prevención y tratamiento

El mejor tratamiento del ARV pasa por la prevención de nuevas crisis en aquellos pacientes con antecedentes o con riesgo de padecer asma poten-

cialmente fatal. Por ello, es fundamental identificar de forma precoz a aquellos sujetos que se encuentran en riesgo, con el fin de aplicar una serie de medidas que incluyen aspectos, no sólo farmacológicos, sino planes de educación y autocontrol del asma. Entre las medidas educativas se incluyen: promover la adhesión al tratamiento, intentar evitar alergenos y fármacos desencadenantes (AINES), establecer planes de autotratamiento y, en algunos casos, la utilización del medidor de PEF domiciliario. Otras medidas serían el instaurar tratamiento antiinflamatorio preventivo (corticoides), si no lo tuviera, y solicitar ayuda psicológica o psiquiátrica, si precisa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for Asthma Management and prevention-GINA. Workshop Report, Updated 2006. http://www.ginasthma.com.
2. Steen B. Manejo de la crisis de asma en urgencias. Fundación Hospital Alcorcón. Rev Patol Respir 2007; 10 (4): 209-12.
3. Núñez Aceves AB et al. Crisis de asma. Manual de protocolos de actuación en urgencias. Complejo Hospitalario de Toledo; 2005; 34: 327-35.
4. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2.
5. García Río F. Agudización grave de asma. Novedades terapéuticas. Rev Patol Respir 2006; 9 (1): 33-5.
6. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. A review. Chest 2004; 125: 1081-102.
7. Moloney E, O'Sullivan S, Hogan T et al. Airway dehydration: a therapeutic target in asthma? Chest 2002; 121: 1806-11.
8. Boonsawat W et al. Formoterol (OXIS) Turbuhaler as a rescue therapy compared with salbutamol pMDI plus spacer in patients with acute severe asthma. Respir Med 2003; 97 (9): 1067-74.
9. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory fallure. Thorax 2002; 57: 192-211.
10. Verea Hernando V et al. Asma difícil y de riesgo vital. Monografía de asma. Neumomadrid; 2001. p. 151-74.
11. Rodrigo GJ et al. Asma fatal o casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado? Arch Bronconeumol 2004; 40 (1): 24-33.
12. Morell F, Genover T, Muñoz X et al. Tasa y características de las crisis asmáticas (ASMAB I). Arch Bronconeumol 2008; 44 (6): 303-11.
13. Kao CC, Jain S, Guntupalli KK, Bandi V. Mechanical ventilation for asthma: A 10-year experience. J Asthma 2008; 45 (7): 552-6.
14. Plaza Moral V. Asma Fatal (o de riesgo vital). Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona: Urgencias Respiratorias; 2004. p. 1-6.
15. Lyell PJ, Villanueva E, Burton D, Freezer NJ, Bardin PG. Risk factors for intensive care in children with acute asthma. Respirology 2005; 10 (4): 436-41.
16. Madonini E, Pietra A, Amaducci S. Adverse events with long-acting beta-agonists: Once again "a storm in a teacup"? Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2007; 22 (1): 30-42.
17. Restrepo RD, Peters J. J. Near-fatal asthma: recognition and management. Curr Opin Pulmon Med 2008; 14 (1): 13-23.
18. Plaza V, Giner J, Picado C et al. Control of ventilation, breathlessnes perception and alexithymia in near-fatal athma. J Asthma 2006; 43 (8): 639-44.
19. Magdadle R, Berar-Yanay, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. Chest 2002; 121 (2): 329-33.
20. Haqqee R, Arshad SH. Brittle asthma. Curr Resp Med Rev 2007; 3 (1): 7-13.
21. Álvarez GG, FitzGerald JM. A systematic review of the psychological risk factors associated with near fatal asthma or fatal asthma. Respiration 2007; 74 (2): 228-36.
22. Serrano J, Plaza V, Sureda B et al. Alexithymia: A relevant psychological vriable in near-fatal asthma. Eur Resp J 2006; 28 (2): 296-302.
23. McFadden ER, Jr. Acute Severe Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 740-59.

32

Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo

F.J. Álvarez Gutiérrez

INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN. FENOTIPOS DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LA VÍA AÉREA

Hoy conocemos cómo el asma bronquial es una enfermedad mucho más compleja de lo que inicialmente se consideraba. De tal manera, que actualmente no se habla de una sola enfermedad, sino de un síndrome que incluye entidades nosológicas que pueden presentar características comunes diferenciales. Además, y esto es lo más importante, estas variantes pueden tener implicaciones terapéuticas y pronósticas.

El término fenotipo, según el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, hace referencia a la "Manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente". Por otro lado, el *Oxford Medical Dictionary* lo define como "las características observables de un individuo, que resultan de la interacción entre los genes que posee (genotipo) y el ambiente". Como se puede apreciar, en ambas definiciones se destaca el hecho de que el fenotipo incluye características observables o detectables en un individuo y que es el resultado de la interacción entre la carga genética del sujeto y la interacción con los factores ambientales.

Desde hace un siglo el término fenotipo ha servido para clasificar los organismos en grupos diferentes, según diversas características. Tanto el término fenotipo como el de genotipo fueron acuñados por el botánico y genetista danés Wilhel Johannsen en 1910[1]. Desde entonces, este término ha sido interpretado para designar un grupo de organismos cuya apariencia externa parece pertenecer a un tipo concreto[2].

Cada característica fenotípica va a depender en mayor o menor grado de la herencia genética y de los factores ambientales.

En lo referente a las enfermedades inflamatorias u obstructivas de la vía aérea, no existen límites precisos y desde luego supera ampliamente el clásico binomio asma/EPOC. Así, es conocido cómo existen múltiples solapamientos e interrelaciones entre estas entidades, como queda expuesto en la Figura 1, recogida del ya clásico trabajo de Wardlaw et al.[3].

En este mismo trabajo se indica cómo distintos estímulos desencadenantes (alérgenos, productos químicos, tabaco, infecciones bacterianas y víricas o polucionantes atmosféricos…) pueden originar reacciones inflamatorias eosinofílicas o neutrofílicas "puras" en los extremos, y toda la gama posible de alteraciones entre estas situaciones. Esto puede reflejar el grado de activación del sistema inmune innato (Th1) y adaptativo (Th2). El tipo de estímulo desencadenante, la susceptibilidad del huésped y la magnitud de la inflamación van a determinar la anomalía fisiopatológica que da lugar a los 5 fenotipos generales descritos por este autor[3]: fenoti-

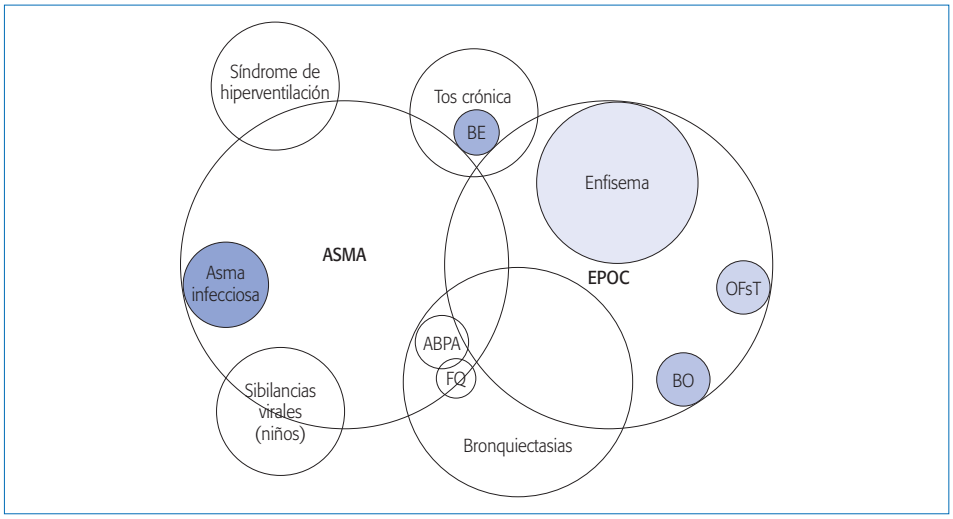

Figura 1. Interrelaciones entre las diferentes enfermedades inflamatorias de la vía aérea (modificado de referencia 3). ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; FQ: fibrosis quística; BE: bronquitis eosinofílica; BO: bronquiolitis obliterante; OFsT: obstrucción fija sin tabaquismo.

po asma (caracterizado por obstrucción variable al flujo aéreo y sibilancias), el fenotipo bronquitis (tos no productiva), fenotipo agudizaciones graves (deterioro de la función pulmonar rápido e incontrolado), fenotipo obstrucción fija (obstrucción al flujo aéreo a pesar de un tratamiento apropiado) y el fenotipo bronquiectasias (tos productiva con dilataciones objetivables del árbol bronquial). Estos fenotipos no son excluyentes entre sí, pudiendo darse más de un fenotipo en el mismo paciente en un momento dado, o en diferentes momentos a lo largo de la evolución de su enfermedad (Figura 2).

Otra circunstancia a considerar en el caso del asma bronquial es que, a diferencia de otras patologías causadas por una anomalía genética única (por ejemplo, fibrosis quística) o con patrón de herencia que puedan explicarse con modelos mendelianos sencillos, en esta enfermedad participan múltiples genes[4]. Así, y a modo de ejemplo, se relacionaron en el año 2006 casi 120 genes distintos con el desarrollo de asma o alergia[5]. El fenotipo final dependerá, por tanto, de las pequeñas acciones aditivas de estos genes particulares combinadas y moduladas por factores del entorno[4]. Las posibles interacciones genético-ambientales son, por tanto, incalculables. Es necesario que en el futuro podamos disponer de herramientas matemáticas que proporcionen una información integrada de estas variables e interacciones y que nos ayuden a prever la probabilidad de la persistencia de la enfermedad, el pronóstico o la respuesta al tratamiento.

IDENTIFICACIÓN DE TIPOS DE FENOTIPOS Y SUBFENOTIPOS EN EL ASMA

Perspectiva histórica

Al comienzo del siglo XX, Rackemann et al.[6] propusieron clasificar el asma en "extrínseca" e "intrínseca" basándose en la etiología. Estos dos fenotipos se han utilizado de forma generalizada hasta hace poco tiempo. Posteriormente se añadieron otros fenotipos relacionados con la causa desencadenante, como el asma inducida por ácido acetilsalicílico u ocupacional. En los años 70, Turner-Warwick[7] describieron a subgrupos de pacientes con asma caracterizados por distintas formas de obstrucción, incluyendo el "asma lábil" y "asma irreversible". Posteriormente Ayer y cols.[8] reconocieron dos subgrupos de asma lábil, según la naturaleza de la exacerbación. El concepto de "asma irreversible" persistió con la descripción de una minoría de pacientes que presentaban un descen-

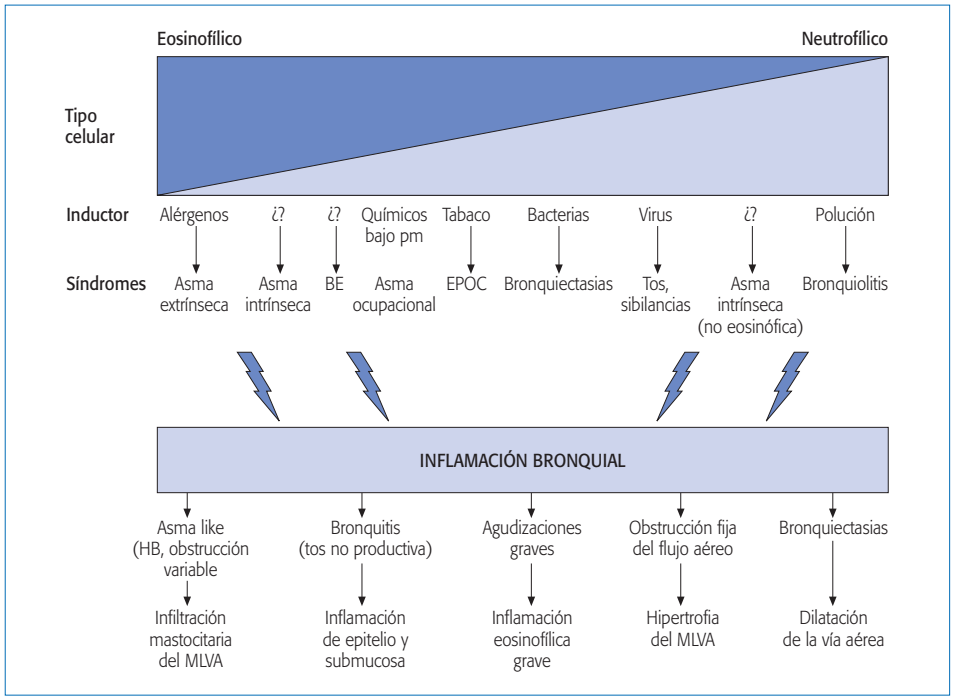

Figura 2. Heterogeneidad de las enfermedades de la vía aérea en función del estímulo desencadenante, patrón de inflamación generado y alteración fisiopatológica resultante (modificado de referencia 3). BE: bronquitis eosinofílica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HB: hiperreactividad bronquial; MLVA: músculo liso vía aérea.

so acelerado de la función pulmonar que llevaba a la obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA)[9]. Por otra parte, las guías más recientes de manejo del asma han categorizado esta enfermedad dependiendo de la gravedad inicial (basada en criterios clínicos y funcionales) previa al tratamiento así como el grado de control alcanzado una vez instaurado el tratamiento. Más recientemente se han unido ambos conceptos, estimándose la gravedad según la cantidad de tratamiento requerida para conseguir el mejor control posible de los síntomas y la función pulmonar. En los últimos años se han propuesto, además, métodos alternativos de clasificación del asma basados en diferentes fenotipos. Así, en la reciente, pero ya clásica, revisión de Wenzel[10] se proponen tres categorías de fenotipos dependiendo de: criterios clínicos o fisiopatológicos; los relacionados con factores o estímulos desencadenantes y, por último, definidos por factores patobiológicos (inflamatorios).

En las siguientes páginas se analizarán estos fenotipos o "formas de expresión" de la enfermedad asmática. Se utilizará el esquema indicado por Wenzel[10], al que se añadirán aquellos que se han propuesto en las últimas publicaciones. Se describirán las características generales de cada uno de ellos, así como la repercusión que pueden tener en la actitud terapéutica y pronóstico del paciente. Inicialmente se reflejarán los fenotipos de el adulto y, al final, algunas características fenotípicas específicas de la infancia.

Fenotipos y subfenotipos del asma en el adulto

Fenotipos basados en características clínicas y funcionales (Tabla I)

Edad de comienzo

La edad de comienzo de la enfermedad puede definir diferentes fenotipos. Así, se pueden dife-

Tabla I. Categorías potenciales de asma del adulto en función de los fenotipos clínicos/fisiológicos

Fenotipos clínicos o fisiológicos	Características fenotípicas más destacadas
Edad de comienzo	Inicio precoz (< 12 años), más probabilidad etiología alérgica, más eczema, mejor evolución funcional antecedentes familiares asma
Nivel de gravedad/control	Asma grave: < atopia, < función pulmonar, historia de neumonía, frecuentes exacerbaciones graves
Predisposición a exacerbaciones	OCFA, tabaquismo, sinusitis crónica, RGE, obesidad, intolerancia a AINES, disfunción psicosocial (ansiedad, depresión, dificultades para acceder a los cuidados sanitarios), inadecuado control de su asma
• Exacerbación casi-fatal	Pobre control del asma, no cumplimiento de la medicación y escaso uso de esteroides inhalados
Resistente a esteroides	Puede darse en todos los grados de severidad, más frecuente en graves. Ausencia eosinófilos, aumento neutrófilos
Persistencia OCFA-remodelado	Comienzo en edad adulta, sexo masculino, etnia negra, tabaquismo actual o pasado, sensibilidad al ácido acetilsalicílico y larga duración de la enfermedad
Otros fenotipos propuestos recientemente:	
• Reversibilidad obstrucción-HRB	BR positiva: mayores niveles posteriores de FEV1. BR persistente a pesar del tratamiento: peor pronóstico (menor FEV1) y peor evolución clínica Grado HRB infancia relación con peor pronóstico posterior
• Atrapamiento aéreo	Forma de asma grave. Factores relacionados: mayor duración del asma, historia de neumonía, altos niveles de neutrófilos en la vía aérea, descenso FEV1/FVC y atopia
• Obesidad	Peor control de la enfermedad, más síntomas, formas más graves

OCFA: obstrucción crónica al flujo aéreo; RGE: reflujo gastroesofágico; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; BR: broncorreversibilidad (prueba broncodilatadora); FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HRB: hiperreactividad bronquial; FEV1/FVC: relación FEV1 y capacidad vital forzada (FVC).

renciar a pacientes con inicio precoz de la enfermedad (definido de forma arbitraria como inicio antes de los 12 años de edad), que muestran con mayor probabilidad sensibilidad alérgica y respuesta clínica a estos desencadenantes en relación a pacientes con inicio tardío. Los pacientes con incio precoz tienen más antecedentes familiares de asma y personales de otras enfermedades atópicas (dermatitis, eccema). Suelen presentar una enfermedad más homogénea que los pacientes con comienzo tardío, debido a que en estos últimos contribuyen más factores (sensibilidad múltiple, infecciones, etc.) como desencadenantes de síntomas[10]. Se ha indicado que incluso, a pesar de una mayor duración de la enfermedad, los pacientes con inicio precoz del asma presentan mejor función pulmonar que aquellos con asma de inicio tardío[11].

Gravedad del asma/grado de control

Desde hace años las guías de tratamiento han propuesto categorizar el asma en cuatro niveles de gravedad (intermitente, persistente leve, moderado o grave), dependiendo de los síntomas, el uso de medicación y la función pulmonar. Posteriormente algunas publicaciones han sugerido que estas definiciones no son adecuadas para predecir el curso de la enfermedad o la respuesta al tratamiento. Por estas razones en los últimos años las clasificaciones se han centrado en los niveles de control, ajustando y modificando el tratamiento para conseguir el mejor control posible. Recientemente se ha sugerido unir ambas cuestiones y mantener la clasificación de gravedad pero definiendo ésta según la intensidad de tratamiento requerida para conseguir un buen control[12].

En cualquier caso se ha sugerido que en formas más severas de la enfermedad (a diferencia de formas leves) pueden existir características específicas como menos antecedentes de atopia, menor función pulmonar y antecedentes de neumonía. Además, se puede reconocer un subfenotipo específico de asma severa en pacientes con más graves y frecuentes exacerbaciones. En los estudios de cohortes realizados en Europa este tipo de asma severa predomina en mujeres, mientras que estos hallazgos no se han reproducido en los estudios realizados en EE.UU. Se han propuesto algunos biomarcadores pulmonares y genes para distinguir formas leves o severas de asma (TGFβ, IL-11, TNFα, IL-8). Sin embargo aún no contamos con marcadores validados que puedan distinguir ambos fenotipos o que puedan predecir la progresión de la enfermedad.

Predisposición a frecuentes exacerbaciones

La mayoría de pacientes con asma pueden tener al menos una exacerbación moderada-severa, pero sólo algunos están predispuestos a frecuentes exacerbaciones. Así, en un estudio realizado en EE.UU.[13] que incluyó a 3.151 pacientes atendidos en 83 servicios de urgencias por asma aguda, el 73% tenían el antecedente de al menos una visita por agudización en el año previo y hasta un 21%, seis o más visitas. Estos pacientes con mayor número de exacerbaciones pueden tener una función pulmonar normal, baja, o bien mostrar significativas fluctuaciones entre las exacerbaciones. No obstante, es característico que pacientes con exacerbaciones más severas tengan una función pulmonar previa baja. En la base de datos de asma grave esponsorizada por la *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI)[14], este fenotipo de asmáticos con frecuentes exacerbaciones supusieron más del 40% de los pacientes con asma severa. Además, en el análisis de regresión logística de los datos los factores independientes que contribuyen al fenotipo de exacerbaciones graves incluyeron un bajo FEV1, asma de comienzo precoz, raza africana, e historial de exacerbaciones en relación a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o previamente a la menstruación[10].

En definitiva, las características generales descritas para este fenotipo son: obstrucción irreversible al flujo aéreo, tabaquismo, inadecuado control del asma, no cumplimiento de la medicación de control o las estrategias de prevención, antecedente de frecuentes visitas a urgencias u hospitalizaciones en los 12 meses previos, excesiva dependencia de los fármacos broncodilatadores a demanda, hipersensibilidad inmediata a algunos alimentos, presencia de comorbilidades, como sinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, obesidad, exacerbaciones por AINES o disfunción psicosocial (ansiedad, depresión, dificultades para acceder a los cuidados sanitarios)[15,16].

Algunos asmáticos incluidos en este grupo presentan un subfenotipo con episodios "casi-fatales" de asma caracterizados por fallo respiratorio agudo que requiere ventilación mecánica y tratamiento en UCI. Estos pacientes no pueden diferenciarse por características cómo función pulmonar, hiperreactividad bronquial, duración del asma, género, tabaquismo, etnia o prevalencia de atopia (aunque sí pueden presentar sensibilidad alergénica a *Alternaria* y *Cladosporium*)[17]. Por el contrario, factores que sí se han relacionado con los episodios de asma "casi-fatal" son mantener un inadecuado control del asma, no cumplir la medicación y el escaso uso de esteroides inhalados[15]. Por lo tanto la intervención con programas de educación que incluyan el cumplimiento de la medicación (sobre todo de esteroides inhalados) puede reducir estos episodios.

Resistencia a esteroides. Asma refractaria

Más de un 10% de pacientes con asma muestran escasa respuesta al tratamiento con esteroides, presentando frecuentes exacerbaciones y síntomas continuados que limitan su calidad de vida[18]. Se ha objetivado que la pobre respuesta al tratamiento con esteroides es más frecuente en pacientes con asma grave, pero puede darse en todos los niveles de severidad de la enfermedad[10]. Un porcentaje de estos pacientes pueden tener inflamación persistente debido a alteraciones en la vía de la histona desacetilasa, o bien a otros factores, cómo interferencias con el factor de transcripción o mal funcionamiento en el receptor corticoideo β.

Otros pacientes pueden no responder debido a que tienen un tipo de inflamación diferente. En este sentido se ha sugerido cómo la ausencia de eosinófilos o un aumento en el número de neutrófilos en el esputo son predictores de mala respuesta a los esteroides. Así pues, el elevado número de neutrófilos en el esputo que puede encontrarse en asmáticos fumadores puede ser un factor que explique la menor respuesta a los esteroides en estos pacientes. Un fenotipo relacionado con este grupo de pacientes es el asma refractaria, en la que persiste la dificultad para el control a pesar de un tratamiento adecuado[19]. Se ha descrito cómo la concentración de óxido nítrico (ON) alveolar es significativamente mayor en pacientes con asma refractaria y que estos valores se reducen tras el tratamiento con esteroides orales (y no con inhalados), lo que sugiere que este tipo de asma puede caracterizarse por una inflamación en la vía aérea más distal, que haría necesarios tratamientos vía sistémica o con depósito pulmonar más periférico.

Obstrucción crónica al flujo aéreo-remodelado

Aunque el asma se caracteriza por ser una obstrucción reversible de la vía aérea, algunos niños y adultos son susceptibles de desarrollar una obstrucción crónica irreversible o fija (OCFA) como resultado del remodelado. Las características que se objetivan en el asma difieren a las que pueden objetivarse en la EPOC. Así, el asma se caracteriza por la presencia de más eosinófilos, menos neutrófilos, aumento de la relación CD4/CD8, engrosamiento de la membrana basal reticular, la presencia de hipertrofia del músculo liso en la vía aérea proximal y el aumento de vasos sanguíneos. Por el contrario, no se objetivan los cambios habituales de la EPOC, como pueden ser el enfisema[20]. Usando los datos de 4.756 pacientes con asma severa o difícil de tratar, Lee et al.[21] examinaron las características demográficas y clínicas asociadas a OCFA. Entre los 1.017 pacientes con asma grave examinados sólo el 60% tenían OCFA. El riesgo de presentar esta obstrucción se asoció de forma significativa con el comienzo en la edad adulta, sexo masculino, etnia negra, tabaquismo actual o pasado, sensibilidad al ácido acetilsalicílico y larga duración de la enfermedad. Por el contrario, fueron factores protectores la etnia hispana, un alto nivel de educación, el sexo femenino, y algunos factores predictivos de tener exacerbaciones alérgicas, como historia familiar de dermatitis atópica, presencia de mascotas en casa o sensibilidad a ácaros. Estos datos apuntan a una predisposición genética para el remodelado, como es el polimorfismo en el gen ADAM33, con interacción de estos factores ambientales.

Otros fenotipos clínicos-funcionales nuevos propuestos

Respuesta broncodilatadora. Hiperreactividad bronquial. Atrapamiento aéreo

Recientemente se han propuesto otros fenotipos clínicos o funcionales. Así, la respuesta broncodilatadora, medida por el grado de reversibilidad del FEV1 tras la inhalación de agonistas β2 adrenérgicos (broncorreversibilidad –BR–), puede ser un importante fenotipo. Estudios previos sugieren cómo en niños asmáticos el grado de BR puede ser un predictor positivo de presentar niveles conservados de función pulmonar en el futuro. Asimismo, en adultos también se ha observado cómo una medida de BR positiva se asocia con menor descenso del FEV1 posteriormente, comparados con aquellos que no la tienen. Estos resultados probablemente son debidos a que esta BR positiva puede estar relacionada con la ausencia de remodelado significativo y una mejor respuesta a los esteroides (pacientes respondedores). Sin embargo, cuando esta respuesta broncodilatadora se mantiene a lo largo del tiempo a pesar de un tratamiento correcto, se asocia con resultados clínicos pobres y descenso progresivo del FEV1. Esto es debido a que puede identificar a un grupo de pacientes "no respondedores" al tratamiento[22].

También se ha relacionado en niños asmáticos el grado de hiperreactividad bronquial (HRB), con la persistencia y severidad de los síntomas, por tanto, con un peor pronóstico de la enfermedad en el futuro. Asimismo se ha indicado cómo el grado de

HRB es peor en mujeres postpuberales con asma, en relación a hombres, posiblemente debido a la mediación de factores hormonales[23].

Por último, muy recientemente se ha propuesto el fenotipo asma con atrapamiento aéreo, definido fisiológicamente como un aumento en el volumen residual (RV) o por la relación volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC). Actualmente se puede hacer una cuantificación objetiva de este atrapamiento aéreo usando la tomografía computarizada con multidetector de imagen (MDCT) y análisis cuantitativo posterior. Usando este sistema Busacker et al.[24] han sugerido un fenotipo que puede identificar a pacientes con una enfermedad más grave. Así describen que estos pacientes presentan de forma significativa más antecedentes de hospitalizaciones, ingresos en UCI o tratamiento con ventilación mecánica por agudizaciones graves de asma. En el análisis multivariante los factores independientes de riesgo asociados con este fenotipo fueron la mayor duración del asma, historia de neumonía previa, altos niveles de neutrófilos en la vía aérea, descenso de la relación FEV1/FVC y atopia.

Obesidad

En los últimos años se ha estudiado la relación entre asma-obesidad y si ésta última condición pudiera diferenciar un fenotipo distinto de la enfermedad. Algunas observaciones sugieren que el asma en sujetos obesos tiene características diferentes a personas con peso normal. Así, es un hecho conocido cómo la pérdida de peso se asocia a una reducción de los síntomas asmáticos, incluso sin mejoría en la HRB. Por el contrario, la obesidad es un factor de riesgo para presentar asma e incrementa la prevalencia de síntomas asmáticos. Se ha indicado cómo el fenotipo de asma severa es más prevalente en pacientes con sobrepeso comparado con los normales, y que el índice de masa corporal (BMI) puede estar directamente relacionado con la gravedad del asma. Además, estudios más recientes han mostrado que los obesos presentan peor control de la enfermedad a pesar del tratamiento correcto, lo que indica que puede tratarse de un fenotipo diferente con menor respuesta al tratamiento o bien una enfermedad más grave[25]. Aunque en el asmático obeso pueden encontrarse alteraciones en los volúmenes pulmonares, no parecen relacionarse directamente con la HRB o los tests de control clínico. Estos datos sugieren que estos cambios funcionales no tienen influencia significativa en la severidad del asma. Otros factores que pueden explicar esta relación entre obesidad-severidad del asma puede ser la elevación de marcadores de inflamación sistémica como la PCR o el fibrinógeno en sangre[25]. No obstante, en un estudio reciente que evalúa a 136 pacientes con asma de control difícil, se describe cómo la obesidad está inversamente relacionada con la eosinofilia en el esputo y los niveles de óxido nítrico exhalado (ONe), mientras se relaciona de forma positiva con la disminución de volúmenes pulmonares o la presencia de comorbilidades como son el reflujo gastroesofágico o el síndrome de apneas del sueño (SAOS). Esto sugiere que es más importante tratar estas comorbilidades, dado que pueden estar en la base de la falta de control, que intensificar el tratamiento antiinflamatorio[26].

Fenotipos relacionados con el tipo de estímulo/factor de riesgo o desencadenante (Tabla II)

Alérgenos medioambientales: fenotipo alérgico

La sensibilidad alérgica es un factor de riesgo que da lugar a uno de los fenotipos más frecuentes de asma. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más común su inicio en la infancia precoz. El sustrato patogénico ha sido ampliamente estudiado, conociéndose la relación sobre todo con las células T helper tipo 2 (Th2). Recientemente se ha indicado que la respuesta de células T helper tipo 1 (Th1) también puede estar involucrada, sobre todo en formas más graves de la enfermedad. Además, más de 100 genes se han visto relacionados con el asma alérgica, aunque la relación entre estos genes y la enfermedad es compleja, estando modulada por los factores ambientales[18]. La historia familiar de asma y la exposición temprana a los alérgenos pueden ser factores importantes

Tabla II. Categorías potenciales de asma del adulto en función de los fenotipos relacionados con factores de riesgo y desencadenantes

Factores de riesgo y desencadenantes	Características fenotípicas más destacadas
Alérgenos medioambientales	Asma alérgica: historia familiar de asma y la exposición temprana a los alérgenos, mejor función pulmonar globalmente, aunque mayor número de exacerbaciones en relación al asma no alérgica Asma no alérgica: inicio en la edad adulta, predomino en mujeres, mayor nivel de gravedad, mayor frecuencia de sinusitis y poliposis nasal
Antiinflamatorios no esteroideos	Características clínicas distintivas: empeoramiento de los síntomas en respuesta a AINES; inicio en la edad adulta; rinosinusitis crónica grave y poliposis nasal Otras características frecuentes: predominio en mujeres; asma grave, más severa obstrucción funcional, pobre respuesta a los esteroides, anosmia y no atopia. Hallazgos: elevación de eosinófilos en sangre y tejidos, elevación de la concentración de cistenil leucotrienos en orina y pulmón. Indicación tratamiento antileucotrienos
Ocupacionales o irritantes	Subfenotipos: 1) sensibilización Inmunológica moléculas alto peso molecular; 2) moléculas bajo peso molecular; 3) respuesta rápida no inmunológica a irritantes químicos
Tabaquismo	Peor control de la enfermedad, utilización más frecuente de recursos sanitarios (mayor número de exacerbaciones, frecuentación a urgencia e ingresos hospitalarios) y mayor velocidad de descenso de la función funcional. Menos sensibles al tratamiento con esteroides, posible mayor efecto de antileucotrienos (montelukast)
Menstruación	Relacionado con cambios hormonales previos a menstruación- aumento de inflamación. Mecanismos no totalmente aclarados. Puede provocar síntomas graves
Ejercicio físico	Incluye broncoespasmo provocado por el esfuerzo y asma crónica. Frecuente en atletas de élite. Provocado por hiperventilación (aire seco y frío) –reacción inflamatoria–. Tratamiento: β2 agonistas de rápida acción inhalados o montelukast (efectividad más variable)

AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

para el inicio del asma alérgica, aunque los mecanismos por los cuales sólo algunos niños desarrollan asma, mientras otros desarrollan manifestaciones alérgicas no respiratorias, no son conocidos aún[10]. Este fenotipo puede relacionarse con una mejor función pulmonar globalmente, aunque los pacientes pueden presentar un número mayor de exacerbaciones en relación al asma no alérgica[10]. Las características del asma no alérgica (clásicamente denominada "intrínseca") son el inicio en la edad adulta, predomino en mujeres, mayor nivel de gravedad, mayor frecuencia de sinusitis y poliposis nasal. Estudios poblacionales la han relacionado también con rinitis previa, antecedentes de tabaquismo y distintos factores genéticos[20]. Sin embargo algunos estudios sugieren que los procesos inflamatorios en el asma atópica y no atópica son similares, con la presencia de Th2, citoquinas pulmonares o IgE en ambos. Estos estudios cuestionan la idea de una heterogeneidad de los fenotipos del asma, debido a que la patobiología puede ser similar. Actualmente se incluyen en el

fenotipo de asma alérgica a pacientes con historia de síntomas relacionados con alérgenos objetivados por medidas de IgE específicas o tets cutáneos positivos. Sin embargo la negatividad de estas pruebas no excluye necesariamente la presencia de sensibilización alérgica, debido a que algunos pacientes pueden tener respuesta mediada por IgE a uno o más alérgenos no incluidos en las baterías de estudio habitual[20]. Por otro lado, se ha descrito cómo un número no despreciable de pacientes pueden presentar niveles de IgE total elevados, aun con tests cutáneos negativos e IgE especificas bajas (clasificados, por tanto, como asmáticos no alérgicos). El incremento de los niveles de IgE puede ser un factor de riesgo independiente en relación al hallazgo de un alérgeno específico. Así, los niveles de IgE total pueden reflejar la intensidad de la respuesta inmune mediada por Th2 y la severidad del asma aun en ausencia de IgE específica elevada[20]. Por estos motivos los niveles de IgE total no deben usarse como predictores de sensibilización alérgica, exacerbación asmática debida a alérgenos o respuesta a terapias anti IgE (omalizumab) o inmunoterapia. Por el contrario, no todos los pacientes con asma alérgica diagnosticados con tests de sensibilidad específicos responden a estos tratamientos[10]. Todos estos datos sugieren que son necesarios estudios epidemiológicos amplios que aporten más información sobre las características clínicas definitorias de este fenotipo y el hallazgo de otros biomarcadores que identifiquen a los pacientes que van a responder mejor a estos tratamientos.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Es uno de los fenotipos clínicos mejor definidos, aunque la patogénesis permanece aún poco conocida. Se ha señalado la existencia de mutaciones en la vía de la síntesis de leucotrienos, aunque también se ha sugerido que algunos factores ambientales (quizás víricos) pueden estar también implicados[10]. Se han descrito niveles elevados de cistenil leucotrienos y de la expresión de receptores para estas sustancias. En estudios más recientes, se han sugerido también alteraciones en la ciclooxigenasa-2, prostaglandina E2 y metabolismo de lipoxina[18]. La prevalencia de este fenotipo en adultos con asma oscila del 10-20%. Las características clínicas más importantes incluyen el empeoramiento de los síntomas en respuesta a AINES; inicio en la edad adulta; rinosinusitis crónica grave y poliposis nasal. Otras características clínicas que pueden encontrarse frecuentemente es el predominio en mujeres; pobre respuesta a los esteroides, lo que hace necesaria una mayor dosis de estos fármacos; asma habitualmente de moderada a grave con tendencia a la OCFA, anosmia e inexistencia de atopia[10,20]. Entre los hallazgos se encuentra aumento de eosinófilos en sangre y tejidos e hiperproducción de cistenil leucotrienos, con elevación de la concentración de estas sustancias en orina o pulmón. La asociación con elevados niveles de leucotrienos predicen la buena respuesta a los antileucotrienos, aunque no todos los pacientes responden a estos fármacos[10].

Ocupacionales o irritantes

Este fenotipo de asma se ha descrito en más del 15% de pacientes con asma de inicio en edad adulta. A su vez pueden distinguirse tres subfenotipos, dependiendo de su patogénesis: 1) desarrollo de una sensibilización mediada inmunológicamente al agente causal, usualmente de alto peso molecular. Este subfenotipo tiene similitudes con el asma alérgica, con presencia de anticuerpos IgE; 2) desarrollo de una respuesta mediada inmunológicamente a moléculas de bajo peso molecular, en la cual no se objetiva constantemente una respuesta mediada por IgE; 3) desarrollo de una respuesta no inmunológica de rápido inicio tras la exposición a altas concentraciones de irritantes químicos en el puesto de trabajo[27]. La inflamación de la vía aérea puede ser similar en ambos subfenotipos inmunológicos (1 y 2) y está caracterizada por la presencia de eosinófilos, linfocitos, mastocitos y el engrosamiento de la membrana basal reticular. En contraste, el subfenotipo de asma ocupacional causada por irritantes químicos (3) presenta como cambios patogenéticos más importantes la fibrosis bronquial, denudación epitelial y exudados fibrinohemorrágicos en la submucosa, sin inflamación eosi-

nofílica. Aunque la sintomatología puede disminuir si el paciente discontinúa pronto la exposición al agente causal, cuando el proceso se ha establecido ambos mecanismos inmunológicos pueden continuar independientemente de la exposición[27].

Tabaquismo

El tabaquismo activo en pacientes con asma se asocia con peor control de la enfermedad, utilización más frecuente de recursos sanitarios (mayor número de exacerbaciones, frecuentación a urgencia e ingresos hospitalarios) y descenso acelerado de la función pulmonar. Los asmáticos fumadores responden peor al tratamiento con esteroides. Las causas de esta disminución de la sensibilidad pueden ser una mayor inflamación no eosinofílica (aumento de neutrófilos en esputo), reducción de la actividad de la histona desacetilasa o deterioro en la función del receptor esteroideo[28]. Resultados preliminares sugieren que los antagonistas de receptores de leucotrienos (sobre todo montelukast) pueden tener un efecto beneficioso mayor en pacientes fumadores con asma leve[29]. Así pues, aunque el cese del tabaquismo es siempre una medida prioritaria de salud pública, en el caso de pacientes con asma es, si cabe, de aún mayor trascendencia el empleo de todas las medidas de deshabituación para conseguir ese objetivo.

Menstruación

Ocurre en una proporción relativamente baja de mujeres con asma, y puede presentarse en formas graves. Está relacionado con los cambios hormonales que acontecen previamente a la menstruación, los cuales pueden provocar un incremento en la inflamación en mujeres susceptibles. Sin embargo los mecanismos exactos no están totalmente aclarados. En este sentido, dependiendo del entorno, ambas hormonas implicadas (estrógenos y progesteronas) tienen potencialmente efectos pro o antiinflamatorios[10].

Ejercicio físico

El asma inducida por esfuerzo (AIE) es otro fenotipo citado frecuentemente, pero no está totalmente aclarado hasta qué punto representa el desarrollo de broncoconstricción en pacientes con asma o es una respuesta patológica objetivada sólo en algunos pacientes, como una forma especial de enfermedad. Así, es conocido cómo los asmáticos pueden presentar síntomas durante la realización de un ejercicio físico como expresión de un mal control de la enfermedad. Sin embargo, el broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE) serían episodios asociados a la realización de esfuerzos en cuya patogenia se han implicado mecanismos cómo la pérdida de calor o agua del pulmón (aire seco y frío), con un aumento de la osmolaridad en la vía aérea secundaria a hiperventilación. Esto se asocia con una respuesta inflamatoria, objetivándose aumento de eosinófilos, mediadores de la inflamación, como proteína catiónica del eosinófilo, lipoxina A4, fosfolipasa A2, etc., así como un aumento de la permeabilidad microvascular, que puede representar un papel esencial en la inducción de esta inflamación[30].

Recientemente Weiler et al.[31] han definido el AIE como los síntomas provocados por el esfuerzo y asma crónica. Así, el BIE puede provocar síntomas con el esfuerzo, asma o ambos. Se ha demostrado que esta forma de asma es más frecuente en atletas de élite comparado con la población general. Así, en un estudio que utilizó hiperventilación voluntaria eucápnica en una cohorte de atletas, en el 39% se objetivó BIE. Incluso se ha descrito la existencia de BIE en personas sin síntomas de broncoespasmo, similar a los pacientes "hipoperceptores" con asma[30]. Estudios recientes que evalúan los efectos de la actividad física en la función inmune han proporcionado información adicional del papel de la inflamación en el BIE. En este sentido se ha descrito una relación entre el ejercicio físico y la HRB, sugiriéndose una relación entre la actividad física y el desarrollo de asma o BIE[32]. En cuanto a las medidas terapéuticas, los β2 agonistas inhalados de corta acción previos a la realización del esfuerzo continúan siendo los fármacos de primera línea, habiéndose indicado también efectividad, aunque más variable, de montelukast. Además, pueden ser importantes las medidas preventivas no farmacológicas, como el calentamiento muscular intenso, ambiente cálido y húmedo, inspirar por la nariz, etc.

Tabla III. Categorías potenciales de asma del adulto en función de los fenotipos relacionados con inflamación según estudio de esputo*

	Asma no eosinofílica Contaje de eosinófilos normal (< 1,9%)	Asma eosinofílica Contaje de eosinófilos elevado
Contaje de neutrófilos normal (< 61%)	*Paucigranulocítica* • Asma bien controlada o intermitente • Considerar diagnóstico alternativo	*Eosinofílica* • Asma típica, frecuentemente asociada a enfermedad atópica • Puede indicar inadecuado tratamiento con esteroides
Contaje neutrófilos elevado	*Neutrofílica* • Infección aguda (viral o bacteriana) • Infección crónica (*Chlamydia*, adenovirus) • Polucionantes ambientales (NO_2, ozono) • Antígenos ocupacionales • Exposición a endotoxinas • Obesidad	*Mixta granulocítica* • (Grave) exacerbaciones de asma • Asma refractaria

**Modificada de referencia 38.*

Fenotipos inflamatorios (Tabla III)

Eosinofílico

El asma eosinofílica es el fenotipo mejor estudiado. Estas células se han detectado tanto en esputo, lavado broncoalveolar (BAL), como en biopsias bronquiales en más del 50% de pacientes con asma. Se pueden encontrar tanto en casos de asma leve-moderada como severa. Presenta características clínicas y patológicas diferentes a la inflamación no eosinofílica.

Los eosinófilos, y sus mediadores (por ejemplo, la proteína catiónica del eosinófilo) pueden aumentar en el asma grave. La inflamación eosinofílica mantenida en el asma severa se suele asociar con el comienzo tardío de la enfermedad y la sensibilidad al ácido acetilsalicílico, mientras en casos leves-moderados se asocia al asma atópica. Sin embargo, aunque esta inflamación se objetive inicialmente en una proporción significativa de casos de asma leve y moderada, es menos frecuente encontrar casos de inflamación eosinofílica persistente. Esto puede ser debido a que la respuesta al tratamiento con esteroides inhalados es mejor que en los casos de asma grave. Así pues, pacientes con inflamación eosinofílica mantenida presentan más síntomas, peor control de la enfermedad y mayor riesgo de exacerbaciones[10]. También puede indicar un inadecuado tratamiento con esteroides. No obstante, no todos los pacientes con asma grave tienen eosinófilos en la vía aérea. De hecho se pueden describir distintos subgrupos de pacientes con y sin eosinofilia. El número de linfocitos (CD3+, CD4+, CD8+), mastocitos y macrófagos pueden estar más elevados en el subgrupo de asma grave con eosinofilia que en el grupo sin eosinofilia. Además en el asma eosinofílica encontramos frecuentemente un engrosamiento de la membrana basal subepitelial, mientras que los pacientes con inflamación no eosinofílica presentan un grosor similar que en personas sanas[33]. Este engrosamiento de la membrana basal parece constituir una característica anatomopatológica distintiva de este tipo de inflamación.

La identificación de este fenotipo se ha realizado de forma tradicional con el análisis de eosinófilos en el esputo o por biopsias bronquiales. Sin embargo más recientemente se ha propuesto la medida de óxido nítrico exhalado (ONe) para identificarlo. Esta medida generalmente se correlaciona bien con el número de eosinófilos en el esputo o biopsias.

Se ha indicado cómo se puede encontrar inflamación eosinofílica en pacientes con asma de moderada a severa incluso en mayor proporción de lo inicialmente sugerido, debido a que esta infla-

mación podría presentarse en la porción distal del pulmón, no accesible a los métodos habituales de medida[10]. Así, algunos estudios muestran que alrededor del 50% de pacientes previamente identificados como inflamación no eosinofílica presentaban realmente eosinófilos en la vía aérea periférica. Estos hallazgos apoyan otros en los que se han estudiado los valores de ONe alveolar (ONe medido a elevados flujos) en el asma refractaria al tratamiento con esteroides. Así, aunque no se elevaron los valores de ONe a flujo habitual (50 ml/seg) y, por tanto, procendente de vía aérea proximal, por el contrario, sí se encontraron niveles significativamente elevados del ONe alveolar. Estos niveles de ONe alveolar se correlacionan con el número de eosinófilos en BAL, pero no con el número de eosinófilos en esputo o biopsia bronquial. Todos estos hechos sugieren la importancia de la inflamación eosinofílica en vía aérea periférica. Esta inflamación distal puede ser una de las causas de insensibilidad al tratamiento con esteroides inhalados[34].

Por último, otra cuestión a destacar es que la cuantificación de eosinófilos en esputo inducido puede ser eficaz como marcador de respuesta a esteroides, útil como instrumento para la reducción del tratamiento esteroideo y como marcador del control en el asma[35]. Así hay, al menos, 2 grandes estudios[36,37] que han evaluado el uso de esta medida como guía para tomar las decisiones en el tratamiento, en relación con la estrategia convencional basada en los síntomas, uso de β2 de rescate o espirometría. Entre los resultados destaca que reducir el número de eosinófilos en el esputo en menos del 2 ó 3% puede reducir las exacerbaciones de asma y las hospitalizaciones más que la estrategia convencional.

No eosinofílico: fenotipos neutrofílico, paucigranulocítico

Los límites superiores de contaje de eosinófilos en el esputo que pueden distinguir la inflamación no eosinofílica propuestos han sido diferentes, oscilando desde un 1,9 al 3%. Recientemente se ha sugerido como criterios para el diagnóstico un nivel menor de 1,9% de eosinófilos en el esputo en dos o más determinaciones, siempre que se excluyan otras causas alternativas (se excluyen fumadores de más de 20 paquetes/año, OCFA, bronquiectasias demostradas en tomografías computarizadas de alta resolución, etc.)[38]. Al menos un 25% de pacientes con asma sintomática no tratada y hasta un 50% de pacientes con asma tratada con altas dosis de corticoides inhalados tienen un número normal de eosinófilos en el esputo. Histológicamente la inflamación no eosinofílica se caracteriza por la ausencia de eosinófilos en la submucosa, un número menor de linfocitos CD3+, macrófagos y un grosor normal de la membrana basal subepitelial, en relación con la inflamación eosinofílica. Por otro lado, comparando ambos grupos de pacientes, aquellos con inflamación no eosinofílica es más probable que sean mujeres, con comienzo de los síntomas en edades medias de la vida y sin atopia. Además se ha descrito más frecuentemente en asmáticos fumadores, en pacientes con asma ocupacional sensibilizados con moléculas de bajo peso, en el asma de atletas de élite o de pacientes obesos. Globalmente presentan menor número de exacerbaciones en relación al asma eosinofílica y pueden ser menos severas[38]. Dentro de estas formas no eosinofílicas podemos distinguir la inflamación neutrofílica y las formas paucigranulocíticas.

La relación de asma neutrofílica con un fenotipo clínico concreto es menos clara que para la inflamación eosinofílica. Por otro lado, cabe subrayar que las formas de asma eosinofílica y neutrofílica no son mutuamente excluyentes, no encontrándose relación inversa en el número de ambas células[33]. Se han descrito factores externos que pueden estar relacionados con la inflamación neutrofílica cómo tabaquismo, exposiciones ocupacionales a irritantes e infecciones. Puede objetivarse más comúnmente en pacientes con asma grave, habiéndose descrito la presencia de neutrófilos en autopsias de pacientes que han fallecido poco tiempo después del inicio de una exacerbación severa. Sin embargo la presencia de estas células no indican necesariamente que sean la causa de la severidad de la agudización, habiéndose sugerido que las proteasas neutrofílicas pueden tener un importante papel en la digestión de los tapones muco-

sos que ocluyen la vía aérea[39], pudiendo ser una forma de defensa fisiológica. Además, la asociación de inflamación neutrofílica con asma grave puede deberse a que las altas dosis de esteroides disminuyen la apoptosis de neutrófilos, lo que aumenta su número en la vía aérea[10]. Se ha descrito asociación de esta inflamación con aumentos en la IL-8, elastasa neutrofílica y moléculas de alto peso molecular de matriz metaloproteinasa 9. La activación de estas enzimas puede modificar la estructura de la vía aérea[10]. Se ha descrito que este fenotipo se asocia con descenso del FEV1 y no se aprecia mayor HRB, tras provocación con metacolina[33].

Generalmente en este fenotipo inflamatorio los esteroides son menos efectivos que para la inflamación eosinofílica.

Se ha descrito un aumento de neutrófilos y elastasa neutrofílica en pacientes con exacerbación aguda, lo que sugiere una causa infecciosa (posiblemente, vírica) como mecanismo inicial desencadenante de la agudización. También se ha sugerido la infección crónica por gérmenes como *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae* en asmas graves con predominio de neutrófilos en la vía aérea, pudiendo ser una línea de investigación futura muy interesante[38].

Por último, existe un grupo de asmáticos con un número normal de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos en el esputo. Este grupo puede incluir a pacientes con asma bien controlada o intermitente[38]. Por el contrario, algunos pacientes de este grupo permanecen sintomáticos a pesar del uso de esteroides a altas dosis, sugiriéndose la contribución de otros tipos de células o patología. Quizás pudiera estar causada por la activación de células residentes como mastocitos, células epiteliales o células de músculo liso[10]. Desafortunadamente no se han identificado marcadores biológicos para este fenotipo.

Fenotipos específicos de la infancia

La tos y sibilancias son síntomas muy comunes en los primeros años de vida. Es conocido cómo las sibilancias constituyen un síntoma cardinal del asma, pero más de la mitad de los casos en el primer año de vida pueden deberse también a otras causas diferentes al asma como bronquiolitis, fibrosis quística, enfermedad cardiaca o pequeñas vías aéreas congénitas, síndromes de aspiración, etc.

Desde hace años se han descrito diferentes perfiles evolutivos de las sibilancias de la infancia como posibles fenotipos de asma infantil.

Uno de los estudios longitudinales de asma que comenzó en Melbourne en 1967 cambió el paradigma de la diferenciación entre sibilancias en la primera infancia en el asma y la bronquitis sibilante, argumentando que éstas eran parte del mismo espectro de enfermedades[40]. Estudios de seguimiento posterior de niños con bronquitis sibilantes han sugerido que esta entidad tiene distintas características, consecuencias clínicas y fisiológicas y pueden estar más estrechamente relacionadas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que con el asma. Un concepto análogo a la bronquitis sibilante surgió en los años 90 del extenso estudio de cohorte de Tucson[41], uno de los más importantes hitos en el conocimiento del asma infantil. El seguimiento estableció tres fenotipos de sibilancias durante los seis primeros años de vida: 1) sibilancias precoces transitorias (que comienzan antes de los 3 años y remiten a los 6 años); 2) sibilancias de comienzo tardío (no presente a los tres años pero sí a los 6 años) y; 3) sibilancias persistentes (sibilancias en los primeros tres años que persisten a los 6 años). Tras continuar el seguimiento de esta cohorte los investigadores pudieron redefinir sus ideas en relación a estos fenotipos de sibilancias precoces y finalmente las conceptualizaron en[42]: 1) sibilancias transitorias en la infancia asociadas con función pulmonar reducida precozmente tras nacimiento y caracterizada por episodios de sibilancias en el contexto de infecciones respiratorias víricas, con resolución en los años preescolares; 2) sibilancias no atópicas iniciadas en la infancia, que persisten en infancia media y con ausencia de sensibilización alérgica y; 3) asma, asociada a función normal precozmente tras nacimiento, historia familiar positiva y antecedente personal de atopia. Sin embargo el paradigma de Tucson proporciona una descripción incompleta de la totalidad de enfermedades sibilantes de la infancia precoz y tiene datos que no son consistentes

Tabla IV. Sistemas de clasificación de fenotipos de asma en niños*

Procedimientos basados en características clínicas

- Basado en síntomas:
  - Edad de inicio
  - Historia natural
  - Gravedad
- Definido por desencadenantes:
  - Alérgico *vs.* no alérgico
  - Inducido por ejercicio
  - Desencadenante viral *vs.* desencadenante múltiple sibilancias
- Respuesta al tratamiento
  - Respuesta a los esteroides

Procedimientos basados en características fisiopatológicas

- Test anatomopatológicos (biopsia, esputo inducido y lavado broncoalveolar)
  - Eosinofílica
  - Neutrofílica
- Marcadores no invasivos de inflamación de la vía aérea
  - Óxido nítrico exhalado
  - Condensado de aire exhalado
- Test de función pulmonar
  - Obstrucción de la vía aérea fija vs. broncodilatador reversible
  - Hiperrespuesta bronquial al ejercicio, aire frío, estímulos químicos

**Modificada de referencia 44.*

con algunos de los conceptos propuestos. Así, en la recientemente guía publicada PRACTALL[43] para el diagnóstico y tratamiento del asma infantil se definen cuatro fenotipos clínicos basados en la observación de determinados factores ambientales relacionados con el desarrollo o desencadenamiento del asma: 1) asma inducida por virus; 2) asma inducida por el ejercicio; 3) asma inducida por alérgenos y; 4) asma no resuelta, considerando que el solapamiento entre estos fenotipos es frecuente. En la Tabla IV se describen de modo similar a lo descrito en el adulto, un resumen con los distintos posibles fenotipos de asma infantil, según los diferentes métodos de clasificación.

CONCLUSIONES

En definitiva, tanto en niños como en adultos, pueden describirse distintas formas de presentación del asma bronquial, con características clínicas-funcionales, anatomopatológicas, respuesta al tratamiento y pronóstico que pueden ser diferentes. La conjunción de factores ambientales y genéticos en cada individuo es fundamental para la constitución de estos fenotipos. Estas formas de expresión del asma pueden modificarse a lo largo del tiempo, por lo que todas características (clínicas, trasfondo ambiental, respuesta al tratamiento) deben ser evaluadas en cada momento concreto. Además, aunque se pueden reconocer diferentes fenotipos de la enfermedad dependiendo de criterios clínicos, fisiológicos, tipo de desencadenantes o patobiología subyacente, aún no han sido identificados biomarcadores de cada uno de ellos que puedan determinarse habitualmente para su clasificación en una entidad biológica concreta. Junto a estos biomarcadores, posiblemente dispongamos en el futuro de herramientas matemáticas, con el análisis de cluster, como técnicas objetivas que nos clasifiquen en grupos más homogéneos todas las posibles variables que se pueden presentar en esta patología. El objetivo sería identificar aquella combinación de factores que generen fenotipos claramente delimitados como variaciones de la misma enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johannsen W. The genotype conception of heredity. Am Nat 1911; 45 (513): 129-59.
2. Jennings HS. "Genotype" and "Pure Line". Science 1911; 34 (885): 841-2.
3. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R et al. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. Clin Exp Allergy 2005; 35: 1254-62.
4. Perpiñá Torderá M. Asma, el estado de la cuestión. En: Álvarez-Sala Walther JL, Celli B, Torres Martí A, eds. Respiratory diseases self-assesment program. Asma. Barcelona: 2005.
5. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: The long and a winding road to gene discovery. Genes Immun 2006; 7: 95-100.
6. Rackemann FM. A clinical classification or asthma. Am J Med Sci 1921; 12: 802-3.

7. Tuner-Warwick M. On Observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. Br J Dis Chest 1977; 71: 73-86.
8. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. Thorax 1998; 53: 315-21.
9. Covard RA, Spahn JD, Murphy JR, Szafler SJ. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 234-41.
10. Wenzel SE. Asthma: definig of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006; 368: 804-13.
11. ten Brinke A, Azinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 744-8.
12. Taylor Dr, Bateman ED, Boulet LP et al. A New perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J 2008; 32: 545-54.
13. Griswold SK, Nordstrom CR, Clark S, Gaeta TJ, Price ML, Camargo Jr CA. Asthma exacerbations in North American adults: who are the "frequent filiers" in the emergency department? Chest 2005; 127: 1579-86.
14. Moore W, Everett D, Busse WW et al. Validation of the ATS definition of severe asthma research program. American Thoracic Society Annual meeting. San Diego, CA, USA: 2006. p. A473.
15. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbation of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. Clin Exp Allergy 2009; 39 (2); 193-202.
16. Cairns ChB. Acute asthma exacerbations: phenotypes and management. Clin Chest Med 2006; 27; 99-108.
17. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. Allergy 2000; 55: 501-4.
18. Kiley J, Smith R, Noel P. Asthma phenotypes. Curr Opin Pulm Med 2007; 13: 19-23.
19. Green RH, Bightling ChE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. Curr Opin Allergy Clin Inmunol 2007; 7: 43-50.
20. Borihs L, Jeffery AC. Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. Ann Allergy Asthma Inmmunol 2008; 101: 1-9.
21. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from de TENOR study. Chest 2007; 132: 1882-9.
22. Sharma S, Litonjua AA, Tantisira KG et al. Clinical predictors and outcomes of consistent bronchodilator response in the childhood asthma management program. J Allergy Clin Inmunol 2008; 122: 921-8.
23. Tansiria KG, Colvin R, Tonascia J, Strunk RC, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 325-31.
24. Busacker A, Newell J, Keefe T, Hoffman EA, Cook J, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotpype as measured by quantitative CT analysis. Chest 2009; 135: 48-56.
25. Lessard A, Turcotte H, Cornier Y, Boulet L-Ph. Obesity and asthma. A specific phenotype? Chest 2008; 134: 317-23.
26. van Veen IH, ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. Allergy 2008; 65: 570-4.
27. Mapp CR, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri IM. Occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 280-305.
28. Thomson N, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. Curr Opin Pulm Med 2009; 15: 39-45.
29. Lazarus SC, Chinchill VM, Rollings NU et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 783-90.
30. Parsons J, Mastronarde JG. Exercise-induced asthma. Curr Opin Pulm Med 2009; 15: 25-8.
31. Weiler JM, Bonini S, Coifman R et al. American Academy of Allergy, Asthma & Inmunology. Work Group Report: exercise-induced asthma. J Allergy Clin Inmunol 2007; 119: 1349-58.
32. Shaaban R, Leynaert B, Soussan D et al. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health SurveyII. Thorax 2007; 62: 403-10.
33. Fahy JV Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. Insights from clinical studies. Proc Am Thor Soc 2009, 6; 256-9.
34. Berry M, Hargadom B, Morgan A et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. Eur Respir J 2005; 25: 986-91.
35. Álvarez Gutiérrez FJ. Estrategias de control, ¿vale todo? Curr Opin Pulm Med 2009; 15: 14-9.
36. Green RH, Brightling CE, McKenna S et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophils counts: a randomized controlled trial. Lancet 2002; 360: 1715-21.
37. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. Eur Respir J 2006; 27: 483-94.
38. Haldar P, Pavord I. Noneosinophilic asthma: A distinc clinical and pathologic phenotype. J Allergy Clin Inmunol 2007; 119: 1043-52.

39. Innes A, Okamoto K, Caughey G, Fahy JV. Albumin in is a substrate of neutrophil elastase: a potential mechanism for mucus plugging in acute severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: A994.

40. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. Br Med J 1969; 4 (5679): 321-5.

41. Martínez DF, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.

42. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussing L et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax 1997; 52 (11): 946-52.

43. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRACTALL consensus report. Allergy 2008; 63: 5-34.

44. Henderson J, Granell R, Sterne J. The search for new asthma phenotypes. Arch Dis Child 2009; 94 (5): 333-6.

33

La educación en pacientes con asma y EPOC

J.M. Ignacio García, L. Palacios Gómez

INTRODUCCIÓN

La educación para la salud, en las enfermedades crónicas, es una herramienta fundamental para disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes; existen actualmente, evidencia sobre su utilidad en muchas enfermedades crónicas[1-6].

La educación, en el asma bronquial, intenta enseñar una serie de conceptos y habilidades que tienen como objetivo conseguir que los pacientes cooperen en su tratamiento y reduzcan su ansiedad ante la enfermedad. Con las maniobras educativas, intentamos mejorar la comunicación entre los pacientes y los profesionales implicados en su mantenimiento y, con ello, inducir cambios conductuales en los pacientes con el objetivo de que mejoren, su morbilidad y calidad de vida, a corto y largo plazo[5-15].

¿EN QUÉ CONSISTE LA EDUCACIÓN?

La educación va más allá de enseñar a inhalar o monitorizar a los pacientes; va a consistir en la aplicación de un programa que combina enseñanza, consejos y técnicas de modificación de comportamiento que conllevan a un proceso interactivo que permitirá al paciente adquirir conocimientos, habilidades y actitudes que le harán partícipe activo del mantenimiento de su enfermedad[16-18]. Si bien todos los programas en su fase inicial tienen diseños parecidos (técnicas de modificación de conductas, información sobre conceptos generales de enfermedad, uso de fármacos, enseñanza de técnica, sistemas de registros, etc.), una vez diseñados e implantados en los pacientes, precisan ser evaluados y medidos sus resultados. En caso de que, en cualquiera de sus diferentes fases de implantación, no se consiga el objetivo establecido, el programa se modificará de forma individualizada y consensuada con el paciente, hasta conseguir el objetivo marcado que debe ser el de vivir una vida normal con asma[6-7].

Una vez implantado el programa, el paciente acudirá a revisiones periódicas que servirán para reforzar la información, revisar el uso correcto de la medicación, revisar el plan de autocontrol, vigilar el cumplimiento terapéutico, así como solucionar los problemas que pudieran hacer fracasar el control de la enfermedad. Hoy en día, sabemos que la información se pierde con el transcurso del tiempo y que, con revisiones periódicas, conseguimos mantener los beneficios conseguidos[19,20].

PROGRAMAS EDUCATIVOS EN ASMA

Un programa educativo para el paciente con asma debe constar de:

- **Una guía de contenidos** en la que se indique cuáles son las enseñanzas y habilidades que el paciente precisa conocer y manejar.

- **Una guía metodológica** en la que se describa cómo el profesional debe educar.

Guía de contenidos para los pacientes con asma

Un programa educativo para el paciente con asma le permitirá adquirir destreza en las siguientes habilidades[4,7]:

- Información general sobre el asma y su tratamiento.
- Medidas de control ambiental.
- Reconocimientos de desencadenantes y forma de evitarlos.
- Uso correcto de inhaladores.
- Información sobre uso y utilidad de medicamentos.
- Información sobre manejo, uso y utilidad de medidores (flujo espiratorio máximo –FEM–), en caso de que el médico y su educador decidan utilizar esta herramienta de trabajo.
- Información sobre cómo controlar las descompensaciones del asma en el domicilio.

Información general sobre el asma y su tratamiento

Este apartado deberá incluir, de una forma breve y concisa, información sobre qué es el asma, cómo son los bronquios del paciente con asma, cuáles son los síntomas del asma, qué ocurre durante la crisis de asma, cuáles son las situaciones que pueden favorecer la aparición de una crisis de asma.

Medidas de control ambiental

Los educadores responsables de implantar un programa educativo para el asma deberán informar a los pacientes sobre los desencadenantes, inespecíficos y específicos, que el paciente debería evitar para disminuir el riesgo de presentar una crisis de asma. Estas medidas deberán incluir: consejos para la evitación activa y pasiva del humo del tabaco; evitación de compuestos químicos capaces de descompensar el asma: betabloqueantes, AAS y otros antiinflamatorios no esteroideos, en pacientes con intolerancia a analgésicos; IECAS, en pacientes susceptibles; normas sobre evitación de desencadenantes específicos de asma en caso de que al paciente se le detectara algún tipo de alergia: polinosis, los ácaros del polvo, la proliferación de hongos y/o la exposición a epitelios de animales domésticos.

Aunque las medidas de evitación alergénica, por ejemplo, ácaros, han sido consideradas por muchos autores como inefectivas, existe ya publicado algún programa educativo que demuestra su utilidad para disminuir la morbilidad cuando se aplica de una forma estructurada[1].

Uso correcto de inhaladores y enseñanza de técnica inhalatoria

La mejor forma de administrar medicamentos en el asma es por vía inhalada; por esta vía de administración del medicamento, se consiguen efectos más rápidos y potentes, así como muy pocos efectos secundarios. Un programa educativo diseñado para el paciente con asma entrenará al paciente en el aprendizaje de la correcta técnica inhalatoria. El paciente elegirá, si es posible, su sistema de inhalación y utilizará, en consenso con su médico o educador, el más adecuado para tomar los diferentes medicamentos que tiene prescritos.

Información sobre uso y utilidad de medicamentos

Desde el punto de vista farmacológico, en el asma se utilizan dos tipos de medicamentos:

- **Broncodilatadores** que, como su nombre indica, relajan la musculatura lisa bronquial e intentan, por diversos mecanismos, aliviar los síntomas de asma y mejorar la calidad de vida.
- **Antiinflamatorios** que actúan, desde el punto de vista etiopatogénico, para controlar la inflamación existente en el bronquio.

Desde los puntos de vista clínico y práctico, es muy importante que el paciente entrenado aprenda a diferenciar entre **fármaco rescatador de síntomas y fármaco controlador de la enfermedad a largo plazo**. El educador informará a los pacientes sobre el uso y utilidad de los fármacos que su médico le haya prescrito (Tabla I).

Tabla I. Información sobre uso y utilidad de medicación antiasmática

Broncodilatadores

- Simpaticomiméticos de vida media corta beta 2 agonistas, tipo salbutamol, terbutalina
  - Son medicamentos broncodilatadores con acción rápida, son útiles para el control de los síntomas agudos de la enfermedad
  - No son útiles para controlar el asma a largo plazo
  - El aumento, en las necesidades diarias de este tipo de medicamento significa descompensación de su enfermedad y, consecuentemente, que el paciente deberá acudir a su médico o bien modificar su terapia según recomendación terapéutica prescrita
- Simpaticomimético con efecto dual vida media corta y larga, formoterol
  - Es un broncodilatador de larga vida media que inicia efecto en muy pocos minutos, motivo por el que se puede utilizar también como medicamento rescatador de síntomas siempre que se use asociado a esteroide inhalado
  - Es un fármaco seguro que, a dosis alta (hasta 10-12 inhalaciones por día), produce escasos efectos adversos
  - No se debe nunca sobrepasar la dosis de 12 inhalaciones de 4,5 µg en un solo día. No se debe administrar como monoterapia en asma crónica
- Simpaticomiméticos de vida media larga, tipo salmeterol
  - Es un broncodilatador de larga vida media. No se debe administrar como monoterapia en asma a largo plazo. Se debe utilizar siempre asociado a esteroides inhalados
  - No debe ser utilizado para calmar los síntomas agudos del asma, que deben ser tratados con salbutamol o terbutalina
  - No se debe incrementar la dosis de este medicamento sin la autorización de su médico. Son fármacos seguros y con escasos efectos adversos a la dosis recomendada

Antiinflamatorios

- Esteroides inhalados, tipo beclometasona, budesónida, fluticasona
  - Son medicamentos antiinflamatorios
  - Se deben utilizar, siempre, después de los broncodilatadores o junto a ellos si se utilizan en un solo dispositivo
  - No calman los síntomas agudos de asma, dado que no tienen efectos rescatadores de síntomas
  - Deben tomarse regularmente si quiere normalizar su asma a largo plazo
  - Son seguros y con escasos efectos adversos

Información sobre manejo, uso y utilidad de medidores de pico de flujo

El medidor de flujo espiratorio máximo es un aparato que mide la fuerza con la que el paciente expulsa el aire de sus pulmones. En caso de que el paciente realice una maniobra correcta soplando, lo más fuerte posible, desde su capacidad pulmonar total, su medida reflejará el grado de obstrucción existente a la salida de aire de los pulmones. Los programas educativos de autocontrol que incorporan el medidor de flujo máximo para monitorizar el asma en el domicilio del paciente, pretenden que este aparato sea una herramienta de trabajo que ayude al equipo (médico, enfermeros, educadores y pacientes) a diseñar el mejor plan para controlar el asma del paciente en el domicilio[8].

Información sobre cómo controlar las descompensaciones de asma en el domicilio

En los últimos años las guías de práctica clínica han defendido que los pacientes con asma deben ser entrenados para modificar su terapia en caso de descompensación de su enfermedad. El paciente educado será entrenado a cambiar su terapia siguiendo las instrucciones de las Tabla II y III y de la Figura 1.

Tabla II. Descripción de tarjetas tipo *Credit Card* utilizadas en pacientes en autocontrol domiciliario con síntomas clínicos

Color verde (asma bien controlada) • No tiene tos o sibilancias • Puede realizar ejercicio fácilmente • Raramente requiere una dosis extra de medicación con efecto rescate
Color amarillo (descompensación moderada) • Aumento en las necesidades de medicación rescate (> 4-5 dosis en semana), o • Disturbios en el sueño por asma, o • Estar sufriendo un catarro y aumentar las necesidades de medicación rescate, o • Disminuye su capacidad de ejercicio
Color rojo (descompensación grave) • Nota muy poca mejoría con su inhalador convencional (medicación rescate), o • Aumenta la disnea a pesar del incremento terapéutico de la fase amarilla en pacientes tratados con terapia con dosis ajustable (fase amarilla)
Color rojo más intenso (descompensación muy grave) • Ataque repentino de asma, o • No responde a medicación con efecto rescate, o • Disnea de mínimo esfuerzo (con el habla), o • Empeoramiento de síntomas a pesar del tratamiento de la fase roja • Desmayo, miedo con sensación de muerte inminente

Tabla III. Descripción del código de color en pacientes en autocontrol domiciliario con medidores de flujo espiratorio máximo (FEM)

Color verde (asma bien controlada) • FEM superior al 70% del teórico o del máximo alcanzado por el paciente en situación de estabilidad
Color amarillo (descompensación moderada) • FEM comprendido entre el 50-70% del teórico o del máximo alcanzado por el paciente en situación de estabilidad
Color rojo (descompensación grave) • FEM comprendido entre el 30-50% del teórico o del máximo alcanzado por el paciente en situación de estabilidad
Color rojo más intenso (descompensación muy grave) • FEM inferior al 30% (flujo espiratorio máximo inferior a 150-200 lpm)

Información sobre cuándo acudir a urgencias en caso de descompensación

Los pacientes acudirán a urgencias cuando presenten algunos de los siguientes signos o síntomas:

- Ataque repentino de asma.
- No responde a medicación con efecto rescate.
- Disnea de mínimo esfuerzo (con el habla).
- Empeoramiento de síntomas a pesar del tratamiento de la fase roja (tarjeta de autocontrol).
- Desmayo, miedo con sensación de muerte inminente.
- Una caída en el FEM a menos del 30% (flujo máximo < 150-200 lpm).
- Frecuencia respiratoria > 35 rpm, frecuencia cardiaca > 120 latidos por minuto.

Guía metodológica

Educar es un proceso que requiere una motivación y preparación específica de los profesionales, los cuales deben poseer un conocimiento y dominio de las distintas estrategias educativas que les facilite los procesos de transmisión-adquisición de contenidos, sin olvidar que debe ser adaptado a las características personales de cada paciente, sus déficit, habilidades, conocimientos previos, situación personal y, sobre todo, a su motivación, pues cualquier intervención educativa es más eficaz si la persona desea aprender y encuentra ventajas en ello[16-18].

El objetivo de estas líneas, por tanto, no es elaborar un instrumento para realizar educación en pacientes de modo fácil y simple, sino proporcionar ciertas técnicas de modificación-ensayo de conducta que transmitidas al paciente puedan resultarles útiles para adecuar sus estilos de vida a las necesidades de salud.

Un programa educativo para el asma debe constar de un guía metodológica en la que se describa cómo el profesional debe educar. El educa-

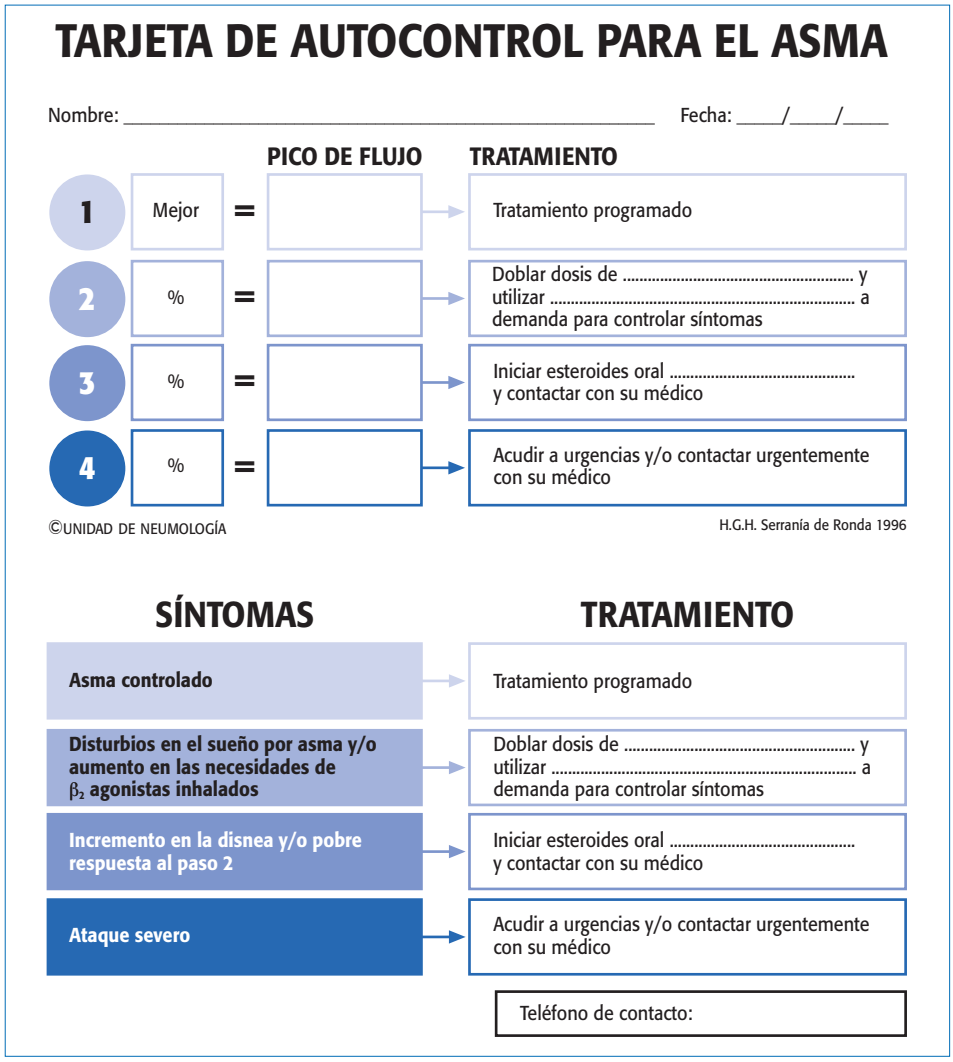

Figura 1. Tarjetas tipo *Credit Card*.

dor deberá estar entrenado en la implantación de programas educativos y para ello deberá utilizar una guía metodológica en la que se tengan en cuenta los siguientes apartados:

El significado de las palabras

Desde el punto de vista educativo muchos profesionales creen que instruir, educar o enseñar es sinónimo de informar.

- **Informar:** significa "dar una noticia sobre algo." Informar es una tarea no siempre fácil y, mucho menos, beneficiosa y es necesario saber adecuar dicha información a las características del sujeto (nivel de instrucción, edad, nivel cultural, déficit sensoriales, etc.).
- **Instruir:** significa "dotar al sujeto de los conocimientos y habilidades necesarios sobre algo".

Atendiendo a estas dos definiciones, un sujeto puede estar perfectamente informado sobre cómo utilizar un determinado dispositivo de inhalación y carecer de la habilidad, instrucción o destreza necesarias para utilizarlo[17].

La importancia de la comunicación

Estudios realizados sobre la comunicación en el ámbito sanitario establecen que, aproximadamente un 40% de los pacientes, no se adhieren al tratamiento, debido a una deficiente comunicación con los profesionales sanitarios. Esto nos obliga, en cualquier proceso educativo, a establecer una adecuada interacción con el paciente[6-7,16-18]. Sin embargo, existen factores que pueden interferir en el éxito o fracaso del proceso educativo. Dichos factores podrían clasificarse en dos grupos:

Factores dependientes del paciente que pueden limitar o interferir en el proceso de comunicación-aprendizaje atendiendo a las siguientes áreas

- **Área funcional:** evaluar la existencia de limitaciones funcionales en el paciente que puedan limitarle, por ejemplo, el uso de dispositivos de inhalación.
- **Área cognitiva-perceptual:** evaluar en el paciente si presenta problemas o alteraciones sensoperceptivas, problemas de comprensión, expresión, lenguaje incoherente, utiliza otro idioma, nivel de instrucción-estudios, etc.
- **Área rol-relaciones:** evaluar si su asma le está suponiendo un impacto en su vida social, su vida familiar, en su trabajo; evaluar su grupo social de referencia (es importante tenerlo en cuenta a la hora de motivar al paciente y comunicarnos con él).
- **Percepción del manejo de la salud:** evaluar el nivel de conocimientos previos sobre el tema, si acepta su estado de salud, creencias relacionadas con el asma, expectativas, nivel de motivación (es muy importante y elemento fundamental, pues, sin ella, cualquier proceso educativo resultaría ineficaz).

En definitiva, se trata de hacer sentir al paciente que sus situaciones individuales, sus creencias, sus valores, sus sentimientos y emociones, están siendo considerados, pues esto ayudará a que el paciente se implique en el proceso[18].

Factores dependientes del profesional

Los profesionales que se dedican a la educación deben tener presente el papel activo que juega el paciente en el proceso y que la comunicación debe ser algo bidireccional[9,16,17]. En ocasiones, el estatus que algunos profesionales sanitarios juegan hacen de la comunicación con sus pacientes algo unidireccional que no les permite mantener una interacción satisfactoria y eficaz; por ello, debemos tener en cuenta, durante la entrevista, ciertos elementos que sabemos que facilitan o dificultan la comunicación; entre ellos, encontramos factores como: mantener una mirada adecuada y no perder el contacto visual; analizar los comportamientos verbales y no verbales; dar oportunidad para que expresen sus dudas, temores, etc.; no dar por hecho que lo transmitido es comprendido; no omitir información, por muy obvia que nos parezca; evitar el uso de tecnicismos; dejar que el paciente ofrezca retroalimentación; saber utilizar técnicas asertivas y de negociación; proponer hacer, no imponer hacer, etc.

El manejo efectivo del régimen terapéutico

Se entiende como manejo efectivo del régimen terapéutico "aquella situación en la que la persona integra en su vida cotidiana el programa de tratamiento de la enfermedad y sus secuelas, de forma que resulta adecuada para alcanzar los objetivos de salud fijados"[18].

Este "régimen terapéutico" engloba, no sólo el uso de la medicación sino el conjunto de actividades, hábitos y estilos de vida que se consideran adecuados a la situación de salud. Debemos recordar que incrementar los conocimientos del paciente, sobre la medicación o enfermedad, no incrementa la adhesión al régimen terapéutico, a no ser que se le enseñe a implementar estos conocimientos dentro de su quehacer diario y de acuerdo, dentro de lo terapéuticamente aceptable, a sus costumbres, estilos de vida, creencias, valores, expectativas, etc. Se trataría, por consiguiente, de "ensayar", en el paciente, aquellas habilidades (como el uso de dispositivos de inhalación) y conductas (como evitar desencadenantes) adecuadas a su situación de salud para que lleguen a convertirse en hábitos.

Aunque existen diferentes tipos de estrategias educativas, en este capítulo nos centraremos en el procedimiento de entrenamiento en habilidades,

por ser, a nuestro entender, el que mejor puede conseguir modificaciones conductuales en nuestros pacientes.

El entrenamiento en habilidades

Se define como "el conjunto de técnicas cuya aplicación se orienta a la adquisición de aquellas habilidades que permitan al paciente mantener conductas satisfactorias en su ámbito real de actuación y de acuerdo a sus necesidades de salud"[6]. El entrenamiento engloba los siguientes procesos:

Instrucciones

Se define como explicaciones claras y concisas, centradas en la conducta que va a ser objeto de entrenamiento en cada sesión. Los objetivos de las instrucciones son guiar al paciente en la ejecución y centrar su atención en la conducta objeto de ensayo; debe incluir información específica sobre los componentes adecuados para que el paciente no se confunda, explicaciones claras de los mismos y razones que justifiquen la importancia de dichas conductas, así como la necesidad de ejecutarlas es imprescindible hacer ver al paciente la importancia del aprendizaje.

Modelado

Es la exhibición, por parte del modelo (**educador**), de patrones adecuados de los comportamientos que son objeto de entrenamiento, en presencia del paciente que es entrenado. Es decir, el paciente ve cómo alguien que hace de modelo ejecuta la conducta.

Ensayo de conducta

Consiste en la práctica, por parte del paciente, de los comportamientos objetivos de cambio y observados en el modelo. El objetivo fundamental, en este apartado, es el de adquirir y afianzar las conductas que no poseía, así como perfeccionar e incrementar las conductas que poseía.

Retroalimentación

Consiste en proporcionar información correcta y útil al paciente acerca de la actuación que ha realizado en el ensayo, en relación a las conductas objeto de entrenamiento. Es decir, decimos al paciente qué es lo que ha hecho bien y qué es lo que puede mejorar. No decirle qué ha hecho mal, pues la persona se desmotiva. El objetivo fundamental de este apartado es modelar la conducta del paciente y motivarlo; es decir, que la persona sepa de las conductas que ha realizado, cuáles ha hecho bien y cuáles debe mejorar.

Refuerzo

Consiste en proporcionar al paciente la motivación necesaria para que afronte las mejoras que hayan logrado y continúen, de forma eficaz, los entrenamientos.

Lo importante es tener previsto qué tipo de refuerzo vamos a utilizar, haciendo siempre buen uso del autorrefuerzo. La **respuesta que se refuerza se repite** (R-R-R); es decir, si queremos que un paciente mantenga una determinada conducta, es preciso reforzar y "aplaudir" cada paso que dé pues, de esta forma, lo estaremos motivando[6,7,16-18]. Los objetivos del refuerzo son fundamentalmente: mejorar la ejecución de los ensayos, aumentar el número de respuestas correctas y mantener los logros alcanzados.

Generalización

Se refiere a la manifestación de los comportamientos aprendidos en condiciones distintas a las que guiaron el entrenamiento inicial. Los objetivos fundamentales de este apartado son el mantenimiento y la generalización en la vida real del paciente de la conducta aprendida[6,7,16-18].

LA EDUCACIÓN EN PACIENTES CON EPOC

La experiencia, por el momento, es limitada por su complejidad[21]. El objetivo es el mismo, la forma de llevarlo a la práctica es diferente, dado que son otros los factores implicados en su mantenimiento. En la EPOC la guía de contenido debe permitir al paciente adquirir destrezas en: técnicas de fisioterapia respiratoria, enseñanza de técnica inhalatoria, plan de acción ante una exacerbación, adoptar un estilo de vida sano en el que se incluirán aspectos nutricionales, deshabituación tabáquica, incrementar de forma lenta y progresiva la capaci-

dad de ejercicio del paciente, hábitos de sueño, sexualidad y control de emociones, así como una correcta prescripción y educación en oxigenoterapia en aquellos pacientes que lo precisen. La educación se aplicará con el mismo diseño indicado en la guía metodológica del asma

RESUMEN

"La finalidad de cualquier proceso educativo no es informar sino generar en el paciente los conocimientos, habilidades y actitudes que le permitan adecuar sus estilos de vida a la situación de salud que presenta, haciéndole tomar un papel activo en el proceso como principal benefactor. Las unidades de educación que aplican estas estrategias son útiles para mejorar la morbilidad y, la calidad de vida de estos pacientes."

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for asthma (GINA). Global Strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of health, National Heart, Lung and blood institute; Updated 2008 (www.ginaasthama.org).
2. Guía Española para el manejo del Asma (GEMA). Versión 2009 (www.gemasma.com).
3. Proceso Asma del Adulto. Sevilla: Consejería de Salud; 2004.
4. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochcrane Review). En: The Cochcrane Database of Systematic Reviews. En: The Cochrane Library 2002. Oxford. Update software. 2003.
5. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adult with asthma (Cochrane Review). En: The Cochrane Library. Issue 1, 2003. Oxford: Update.
6. Creer TL, Backial M, Burns KL et al. Living with asthma I. Genesis and development of a selfmanagment program with chilhood asthma. J Asthma 1989; 25: 335-62.
7. Ignacio-García JM, González-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 353-9.
8. López-Viña A, del Castillo-Arévalo F. Influence of peak expiratory flow monitoring on an asthma self-management education programme. Respir Med 2003; 97: 872-81.
9. McDonald VM, Gibson PG. Asthma self management education. Chron Respir Dis 2006; 3: 29-37.
10. Griffiths C, Foster G, Barnes N, Eldridge S, Tatre H, Begum S et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in deprived multiethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). BMJ 2004; 328: 144-52.
11. Clark NM, Gong M, Schork MA, Kaciroti N, Evans D, Roloff D et al. Long-term effects of asthma education for physicians on patient satisfaction and use of health services. Eur Respir J 2000; 16: 15-21.
12. Cabana MD, Slish KK, Evans D, Mellins RB, Brown RW, Lin X et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. Pediatrics 2006; 117 (6): 2149-57.
13. Partridge MR, Caress AL, Brown C, Hennings J, Luker K, Woodcock A et al. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? Thorax 2008; 63 (9): 778-83.
14. Bhogal SK, Zemek RL, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005306. DOI: 10.1002/14651858. CD005306.Pub 2.
15. Zemel RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162 (2): 157-63.
16. León Rubio JM, Jiménez Jiménez C. Psicología de la salud: asesoramiento al profesional de la salud. Sevilla: Secretariado de Recursos Audiovisuales y Nuevas Tecnologías; 1998.
17. León Rubio JM, Negrillo C, Tirado A, Gómez Delgado T, Cantero FJ, Herrera I. Entrenamiento en Habilidades sociales: un método de enseñanza aprendizaje para desarrollar la comunicación interpersonal. En: León Rubio JM, Barriga S, comp. Psicología de la salud. Sevilla: Eudema; 1993.
18. León Rubio JM, Medina S, Cantero FJ, Gómez T, Barriga S, Gil F et al. Habilidades de información y comunicación en la atención a los usuarios. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 1997.
19. D'Souza WJ, Slater T, Fox C, Fox B, Te Karu H, Gemmell T et al. Asthma morbidity 6 yrs after an effective asthma self-management programme in a Maori community. Eur Respir J 2000; 15: 464-9.
20. Ignacio García JM, Pinto-Tenorio M, Chocrón-Giraldez MJ, Cabello-Rueda F, López-Cozar Gil AI, Ignacio-García JM et al. Benefits at 3 years of an asthma education programme coupled with regular reinforcement. Eur Respir J 2003; 20: 1-7.
21. Effing T, Monninkhof EEM, van der Valk PP, Zielhuis GGA, Walters EH, van der Palen JJ. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD002990. DOI: 10.1002/14651858. CD002990.pub2.

34

Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática

J.A. Rodríguez Portal, A. Díaz Baquero, E. Rodríguez Becerra

DEFINICIÓN

Las enfermedades intersticiales difusas del pulmón (EPID) constituyen un grupo muy heterogéneo de afecciones que tienen manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes, en las cuales las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a estructuras alveolointersticiales, es decir, afectan al epitelio, las paredes alveolares, al endotelio capilar y al tejido conjuntivo (perilinfático y perivascular) comprendido entre los septos y situado en el tejido peribronquial y peribronquiolar[1].

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Se conocen más de 150 entidades que se pueden agrupar en EPID, aunque sólo es posible identificar el agente causal en aproximadamente un tercio de los casos. Según el consenso de la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society*[2] se distinguen tres grupos de EPID (Tabla I). El primer grupo está constituido por **neumonías intersticiales idiopáticas**, es decir, de causa desconocida. El segundo grupo, incluye a las EPID de **causa conocida o asociadas a otras enfermedades**, incluyendo las asociadas a enfermedades del colágeno, ocasionadas por fármacos, polvos orgánicos (alveolitis alérgica extrínseca), polvos inorgánicos (neumoconiosis) y las asociadas a enfermedades hereditarias. El tercer grupo está formado por un conjunto de entidades que, a pesar de ser **idiopáticas, presentan una clínica e histología bien definidas**.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos sobre la epidemiología de las enfermedades intersticiales y los datos que hay acerca de la incidencia y prevalencia son muy variables. En España la incidencia de EPID estimada es de 7,6 casos/100.000 habitantes, siendo la más frecuente la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con una incidencia de 1,6 casos/100.000 habitantes. Estos datos son superponibles a los obtenidos en Andalucía (estudio RENIA)[3].

PATOGENIA

La mayoría de las EPID tienen una patogenia similar. Las teorías aceptadas en el pasado sostenían que, como consecuencia de la acción de un agente causal (conocido o no), se producen lesiones a nivel del epitelio alveolar, activando las células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, linfocitos) y células parenquimatosas (fibroblastos, células epiteliales) que secretan mediadores celulares (citocinas, radicales libres…) que actúan de forma autocrina y/o paracrina entre sí, dando lugar a inflamación alveolar crónica (alveolitis) y a la aparición de fibrosis pulmonar. En el caso de la FPI los estudios recientes

Tabla I. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)

Neumonías intersticiales idiopáticas
• Fibrosis pulmonar idiopática
• Neumonía intersticial aguda
• Neumonía intersticial no específica
• Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial
• Neumonía intersticial descamativa
• Neumonía organizada criptogenética
• Neumonía intersticial linfocítica
De causa conocida o asociada
• Asociadas a enfermedades del colágeno
• Neumoconiosis
• Inducida por fármacos y radioterapia
• Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca)
• Asociadas a enfermedades hereditarias (neurofibromatosis, síndrome de Hermansky-Pudlak, hipercalciuria hipercalcemia…)
Primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas
• Sarcoidosis
• Proteinosis alveolar
• Microlitiasis alveolar
• Linfangioleiomiomatosis
• Eosinofilias pulmonares
• Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (histiocitosis X)
• Amiloidosis
• Otras EPID

consideran que la inflamación constituye un fenómeno secundario. Las nuevas teorías postulan que el acontecimiento principal en el desarrollo de la FPI sería la lesión celular del epitelio alveolar, lo que estimularía la proliferación de fibroblastos y el desarrollo de la fibrosis[4,5]. Esto explicaría en cierto modo la ineficacia de los tratamientos antiinflamatorios basados en el uso de los corticosteroides.

No todas las EPID conducen a la fibrosis pulmonar, existen ciertos factores que modulan la evolución de la alveolitis hacia la fibrosis pulmonar. Entre ellos cabe destacar la naturaleza del agente etiológico, la integridad de la membrana basal del intersticio pulmonar, la predisposición genética y factores hereditarios[6].

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de las EPID requiere una meticulosa y sistemática aproximación multidisciplinar, es decir, la combinación de la información clínica, radiológica e histológica[7,8].

Anamnesis

Una buena anamnesis puede orientar hacia el diagnóstico de alguna entidad en concreto y puede resultar muy útil en el diagnóstico diferencial. Debe ir dirigida a averiguar:

Historia laboral/ocupacional

De interés en las neumopatías intersticiales por inhalación de polvos inorgánicos (neumoconiosis) u orgánicos (neumonitis por hipersensibilidad). También debe investigarse la utilización de fármacos (amiodarona, nitrofurantoína, citostáticos) o tratamientos que sean potencialmente tóxicos para el pulmón, como la radioterapia.

Factores de riesgo

- **Tabaco.** Algunas entidades ocurren con más frecuencia en fumadores, como son la neumonía intersticial descamativa (NID), la bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPID) y la histiocitosis X. No ha resultado ser un factor de riesgo para la FPI. Los fumadores son menos susceptibles a presentar sarcoidosis o neumonitis por hipersensibilidad. Una historia de tabaquismo puede orientar hacia la coexistencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **Edad y sexo.** Algunas EPID son más frecuentes entre los 20-40 años de edad, como es el caso de la sarcoidosis y la histiocitosis X. Por el contrario la mayoría de los pacientes con FPI tienen más de 55 años. La linfangioleiomiomatosis (LAM) ocurre exclusivamente en mujeres de edad fértil.
- **Ocupación, hobbies, viajes, entorno.** Historia de exposición, su duración y si realizó protección respiratoria.

- **Antecedentes familiares.** El 5% de las FPI pueden ser familiares. La microlitiasis alveolar, la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis son ejemplos de EPID con historia hereditaria.
- **Tratamientos previos.** Quimioterapia, radioterapia. Existe una amplia lista de fármacos capaces de provocar enfermedad intersticial.
- **Consumo de drogas.**
- **Síntomas de enfermedades sistémicas.**
- **Factores de riesgo para VIH,** por posibles enfermedades oportunistas.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas fundamentales son la disnea de esfuerzo progresiva y tos, habitualmente seca. Los signos más frecuentes son los crepitantes inspiratorios tipo velcro y las acropaquias, aunque no están presentes en todos los pacientes.

Exploración pulmonar respiratoria

Representa un elemento fundamental en el momento del diagnóstico, valoración de la evolución y del pronóstico de la enfermedad.

A todo paciente con sospecha de EPID, se le debe realizar una **espirometría**, **volúmenes**, **difusión de CO (DLCO)** y **valoración del intercambio gaseoso**. El patrón espirométrico más frecuente es el restrictivo con DLCO reducida. En las EPID el descenso de la capacidad vital (FVC) es habitualmente mayor que el de la capacidad residual funcional (FRC) y que el del volumen residual (RV), por lo que la capacidad pulmonar total (TLC) suele estar menos reducida que la FVC y la relación RV/TLC suele estar aumentada. Existen algunas excepciones, pudiendo encontrar un patrón obstructivo en sarcoidosis o si coexiste enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un patrón mixto en histiocitosis X y linfangioleiomiomatosis.

El nivel de DLCO, en el momento del diagnóstico, es el parámetro más sensible en la detección precoz de la afectación intersticial y resulta muy útil en la monitorización de la enfermedad. La DLCO está normalmente disminuida y si es inferior al 40% respecto al valor de referencia indica enfermedad avanzada. La DLCO es el mejor parámetro para valorar la gravedad, permitiéndonos realizar una estimación de la supervivencia; con la DLCO inferior al 39% y la DLCO inferior al 35% la esperanza de vida es de 2 y 1 año, respectivamente.

En la FPI un descenso desde el valor basal superior al 10% de FVC o mayor del 15% de DLCO en los 6-12 primeros meses está relacionado con una mayor mortalidad.

La desaturación durante y/o después del **test de la marcha de los 6 minutos**, así como una distancia recorrida pequeña (< 250 metros), en el momento del diagnóstico, son signos de mal pronóstico, con alto poder predictivo de mortalidad. En fases avanzadas de la enfermedad se desarrolla insuficiencia respiratoria hipoxémica y cor pulmonale.

Radiología

Radiografía simple de tórax

Nos permite valorar la distribución de las lesiones, monitorizar su evolución y diagnosticar la aparición de complicaciones.

En la mayoría de los pacientes con clínica, existen alteraciones radiológicas, pero existe un 10% de pacientes con radiografías normales. Los patrones radiológicos relacionados con EPID son: vidrio deslustrado, nodulillar, reticular, reticulonodular y pulmón en panal de abeja, que suelen afectar de forma difusa a ambos hemitórax y acompañarse de disminución del tamaño de los campos pulmonares. Algunas EPID pueden cursar con un patrón alveolar: neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, proteinosis alveolar, neumonía intersticial descamativa (NID), neumonía organizada criptogénica (NOC), neumonía intersticial linfoide (NIL), alveolitis alérgica extrínseca y eosinofilias pulmonares.

Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)

Es más sensible que la radiografía simple para el diagnóstico de las alteraciones del intersticio (94%, frente a la radiografía convencional 80%). Permite la detección de la enfermedad en pacientes con radiografía normal. La mayoría de los pacientes con clínica sugestiva de EPID, tienen imágenes

de TCAR anormal, pero su normalidad no excluye una EPID en todos los casos. Es útil para valorar la distribución, extensión y naturaleza de las lesiones, por lo que puede ser usada como guía para valorar la localización del sitio óptimo para realizar el lavado broncoalveolar y/o la biopsia pulmonar. Las imágenes reticulares son indicativas de fibrosis, y las imágenes en vidrio deslustrado, de inflamación. No obstante, cuando las imágenes en vidrio deslustrado van acompañadas de imágenes reticulares, pueden representar conglomerados de fibrosis y no inflamación.

En la FPI, histiocitosis X, asbestosis y la linfangioleiomiomatosis, los hallazgos de la TCAR se consideran prácticamente diagnósticos. En otras entidades clínicas, los hallazgos de la TCAR son orientativos de algunas entidades (Tabla II).

Análisis de sangre

Ante la sospecha de una EPID, se debe realizar una analítica general, incluyendo: funciones renal y hepática, hemograma, reactantes de fase aguda, anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo.

Los hallazgos en los análisis sanguíneos tienen interés en el diagnóstico de algunas EPID (Tabla III).

La enzima de conversión de angiotensina (ECA), así como la hipercalciuria, pueden estar elevadas en algunas EPID, especialmente en la sarcoidosis. En dicho caso, ha sido utilizada para valorar la actividad de la enfermedad, con resultados controvertidos.

Lavado broncoalveolar

El análisis celular e inmunocitoquímico del lavado broncoalveolar (BAL) es de gran interés en la valoración diagnóstica de las EPID. Su práctica seriada no ha demostrado ser de utilidad en la valoración del pronóstico o respuesta al tratamiento. El valor diagnóstico del LBA, en la mayoría de los casos, va a ser orientativo (Tabla IV), aunque en alguna ocasión podría evitar la realización de la biopsia pulmonar.

Biopsia pulmonar

La biopsia transbronquial realizada mediante fibrobroncoscopia puede permitir el diagnóstico de algunas EPID: sarcoidosis, alveolitis alérgica extrín-

Tabla II. Alteraciones de las radiografías de tórax en las EPID

Afectación predominante en los campos pulmonares inferiores
- Fibrosis pulmonar idiopática
- EPID asociadas a enfermedades del colágeno
- Neumonía intersticial no específica
- Asbestosis

Afectación predominante en los campos pulmonares superiores
- Silicosis
- Alveolitis alérgica extrínseca
- Sarcoidosis
- Histiocitosis X
- Neumonía eosinófila

Adenopatías hiliares o mediastínicas
- Frecuentes: sarcoidosis
- Infrecuentes: neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis
- Calcificaciones en cáscara de huevo: silicosis, sarcoidosis

Derrame y/o engrosamiento pleural
- Linfangioleiomiomatosis
- Neumonitis por fármacos
- Sarcoidosis
- Neumonitis por radioterapia
- Enfermedades del colágeno
- Asbestosis

Tamaño de los campos pulmonares normales o aumentados
- Histiocitosis X
- Linfangioleiomiomatosis
- Enfisema pulmonar asociado
- Sarcoidosis
- Alveolitis alérgica extrínseca
- Neurofibromatosis

Líneas B de Kerley
- Linfangioleiomiomatosis

Neumotórax
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
- Linfangioleiomiomatosis
- Calcinosis subcutánea
- Esclerosis sistémica
- Dermatomiositis

Tabla III. Alteraciones analíticas

Alteración analítica	Enfermedades
Eosinofilia	Eosinofilia pulmonar
Aumento de la LDH	Proteinosis alveolar
Hipercalciuria, hipercalcemia	Sarcoidosis
Enzimas musculares anticuerpo anti-Jo1	Dermatomiositis, polimiositis
Factor reumatoide	Artritis reumatoide
Anticuerpos antinucleares (ANA, ADN nativo) ANCA	Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Wegener
Anticuerpos: anti-ENA, Scl-70, anticentrómero	Esclerosis sistémica
Precipitinas séricas	Neumonitis por hipersensibilidad

Tabla IV. Valor clínico del LBA en las EPID

Valor diagnóstico

- Proteinosis alveolar: material proteináceo PAS positivo y alcián blue negativo; cuerpos lamelares en microscopía electrónica
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, células CD1+ > 5%, gránulos de Birbeck en microscopia electrónica
- Eosinofilias pulmonares: eosinofilia

Valor orientativo

- Sarcoidosis: linfocitosis, cociente linfocitos T CD4+/CD8+ > 3,5
- Alveolitis alérgicas extrínsecas: linfocitos, mastocitos, inversión del cociente linfocitos T CD4/CD8
  Linfocitos con fenotipo CD3+/CD8+/CD56+/CD57+/CD16-
- Fibrosis pulmonar idiopática: neutrofilia con o sin eosinofilia
- Asbestosis: neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto
- Neumonitis inducida por fármacos: inversión del cociente linfocitos CD4+/CD8+
- Neumonía organizada criptogenética: linfocitosis e inversión del cociente linfocitos T
- Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/EPID: macrófagos pigmentados

seca, histiocitosis X, amiloidosis, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar, NOC, eosinofilia pulmonar y algunas neumoconiosis.

El diagnóstico definitivo requiere en muchos casos el estudio histopatológico del parénquima pulmonar. En ausencia de contraindicaciones se debe practicar una biopsia pulmonar (videotoracoscopia o abierta) en los pacientes con una NII que no muestran el patrón clínico y radiológico clásico de la FPI. Su indicación debe valorarse en cada caso en particular, ya que dependerá del estado clínico del paciente y de las ventajas que pueda implicar desde los puntos de vista diagnóstico y terapéutico. Deben tomarse muestras de al menos dos áreas diferentes, preferiblemente de distintos lóbulos[9].

Pauta diagnóstica

El enfoque secuencial del diagnostico de las EPID se representa en la Figura 1.

TRATAMIENTO

Los objetivos fundamentales del tratamiento consisten en:

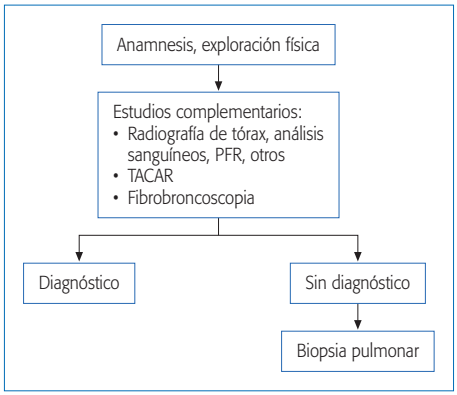

Figura 1. Pauta diagnóstica de las EPID.

- Evitar la exposición al agente causal, esto sólo es posible cuando es conocido.
- Suprimir el componente inflamatorio de la enfermedad. Los fármacos utilizados son los glucocorticoides e inmunosupresores. La dosis y duración varían según el tipo de EPID.
- Tratar las complicaciones. Por ejemplo, los pacientes con hipertensión pulmonar podrían beneficiarse del uso de vasodilatadores, como son sildenafilo, iloprost y de la oxigenoterapia.

SEGUIMIENTO

Con el objetivo de valorar la evolución de las EPID y la respuesta al tratamiento, la ERS y la ATS han elaborado unos criterios de consenso para la sarcoidosis y la FPI, que pueden ser aplicados a las otras EPID (Tabla V).

A título orientativo, se recomienda realizar:

- **Control trimestral:**
  – Valoración de la sintomatología.
  – Radiografía de tórax.
  – Exploración funcional respiratoria (espirometría forzada, volúmenes pulmonares, DLCO y gasometría arterial basal).
- **Control anual:**
  – TCAR.
  – Pruebas de esfuerzo.

Tabla V. Criterios evolutivos en el seguimiento de la FPI

Valor

- La evolución favorable y/o la buena respuesta al tratamiento se definirá por dos o más de los siguientes criterios:
  – Disminución del grado de disnea o de la tos
  – Disminución de las alteraciones en la radiografía de tórax y/o TCAR
  – Mejoría de las alteraciones funcionales, definida por uno de estos criterios:
    - Aumento superior al 10% en la FVC
    - Aumento superior al 15% en la DLCO
    - Disminución $(A\text{-}a)O_2$ menor de 10 mmHg

Estabilización

- Definida por dos o más de los siguientes criterios:
  – Cambio en la FVC inferior al 10%
  – Cambio en la DLCO inferior al 15%
  – Cambio $(A\text{-}a)O_2$ inferior a 10 mmHg

Empeoramiento

- La evolución desfavorable se definirá por dos o más de los siguientes criterios:
  – Incremento del grado de disnea o de la tos
  – Aumento de las alteraciones en la radiografía de tórax y/o TACAR, especialmente la aparición de imágenes en panal de abeja o signos de hipertensión pulmonar
- Deterioro de las alteraciones funcionales, definida por uno de estos criterios:
  – Disminución superior al 10% en la FVC
  – Disminución superior al 15% en la DLCO
  – Aumento $(A\text{-}a)O_2$ superior a 10 mmHg

Tabla VI. Criterios diagnósticos de la FPI

En pacientes con la presencia de neumonía intersticial usual en la biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes criterios:

1. Exclusión de otras causas conocidas de EPID
2. Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases; aumento de (A-a)O_2 en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO
3. Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TACAR

En los pacientes sin biopsia pulmonar, deben cumplirse los siguientes 4 criterios mayores y 3 de los menores:

- Criterios mayores
  1. Exclusión de otras causas conocidas de EPID
  2. Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y alteración del intercambio de gases; aumento de (A-a)O_2 en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO
  3. Alteraciones típicas de la enfermedad en la TACAR
  4. Ausencia de alteraciones en la biopsia transbronquial o en el lavado broncoalveolar que indiquen un diagnóstico alternativo
- Criterios menores
  1. Edad superior a los 50 años
  2. Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso, no explicada por otra causa
  3. Duración de los síntomas superior a 3 meses
  4. Estertores crepitantes bibasales, inspiratorios y persistentes

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

Constituyen un grupo de enfermedades de etiología desconocida con características específicas.

Fibrosis pulmonar idiopática

Se trata de un tipo de EPID con manifestación histológica de neumonía intersticial usual (NIU). Es la EPID más frecuente. Su etiología es desconocida.

Características clínicas

Suele presentarse a partir de los 50 años, con un inicio insidioso, en forma de disnea progresiva y tos seca. En la exploración física encontraremos crepitantes tipo velcro en el 90% y acropaquias en el 20-50% de los casos. Existe una forma de fibrosis pulmonar familiar que afecta a dos o más miembros de una misma familia, con unas características similares pero de inicio más precoz.

- Los estudios radiológicos muestran infiltrados reticulares periféricos más marcados en bases asociados con panalización y pérdida de volumen de lóbulos inferiores y extensa distorsión arquitectural.
- Se han definido una serie de criterios que permiten realizar el diagnóstico sin disponer de biopsia pulmonar con una sensibilidad del 90% (Tabla VI). La presencia de NIU en el examen histopatológico no es sinónimo de FPI. Existen otras enfermedades que pueden presentar esta misma histopatología, tales como enfermedades del colágeno, EPID asociada a fármacos, alveolitis alérgica extrínseca, asbestosis o el síndrome de Hermansky-Pudlak.

Pronóstico

Es bastante malo, con una mortalidad del 50% a los 3-5 años del diagnóstico.

Tratamiento

Actualmente no disponemos de tratamientos que modifiquen el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento con glucocorticoides (GC), de forma aislada o asociados a inmunosupresores (IS), ha sido el tratamiento más empleado en la FPI durante muchos años. Esta indicación se basa en que diversos estudios han observado una mejoría subjetiva en el 42-57% de los pacientes después del

Tabla VII. Tratamiento de la FPI

Glucocorticoides (prednisona)
• 0,5 mg/kg/día, v.o., 4 semanas
• 0,25 mg/kg/día, 8 semanas
• Disminuir la dosis hasta 0,125 mg/kg/7 días 0,25 mg/kg/días alternos
Asociar azatioprina o ciclofosfamida
• Azatioprina (2-3 mg/kg/día)
• Dosis máxima: 150 mg/día
• Dosis inicial: 25-50 mg/día
• Incrementar la dosis de 25-50 mg cada 1-2 semanas
• Ciclofosfamida (2 mg/kg/día)
• Dosis máxima: 150 mg/día
• Dosis inicial: 25-50 mg/día
• Incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas
N-acetilcisteína
• 600 mg 3 veces al día

tratamiento con corticoides, aunque sólo en 12-25% de los casos se ha objetivado una respuesta, definida ésta por una mejoría funcional y radiológica. A esta pauta de tratamiento habría que añadir la N-acetilcisteína a dosis de 600 mg 3 veces al día ya que ha demostrado que este tratamiento reduce el deterioro de la función pulmonar a medio plazo con respecto al placebo más glucocorticoides e inmunosupresores[14]. No hay evidencias de que este tratamiento modifique la mortalidad o la esperanza de vida. La pauta de tratamiento recomendada por la ERS/ATS queda reflejada en la Tabla VII.

La duración del tratamiento es variable, recomendándose una pauta inicial de 3 meses, continuándolo si existe mejoría o estabilización de la enfermedad. Pacientes con poca sintomatología pueden permanecer estables durante largos periodos sin tratamiento, por lo que se puede optar por no iniciarlo hasta que se observe una progresión de la enfermedad[10,11].

En caso de mala tolerancia a corticoides e inmunosupresores, la colchicina a dosis de 0,6-1,2 mg/día puede ser una alternativa terapéutica[12,13].

Otras alternativas terapéuticas:

- **Interferón gamma-1b (INF-γ).** Reduce la expresión de TGF-β e inhibe la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno, sin embargo no ha demostrado eficacia terapéutica[15].
- **Pirfenidona.** Este fármaco se encuentra en fase de ensayo clínico. Inhibe la producción de TNF-α, TGF-β y PDGF, disminuyendo la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno *in vitro* y mejora la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en modelos animales[16].
- **Otros fármacos** con efecto antifibrótico están en fase de investigación. Por ejemplo: fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa, los cuales no han demostrado efectividad; inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor II de la angiotensina (ARAII).
- **Antagonistas de la endotelina-1,** la cual tiene un efecto vasoconstrictor y estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de matriz extracelular. En la actualidad en fase de ensayo clínico. Un ejemplo de este tipo de fármacos es el bosentán.
- **Sildenafilo** (inhibidor de la fosfodiesterasa) y el **epoprostenol** disminuyen las resistencias vasculares pulmonares por lo que podría contemplarse su uso en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a la FPI.

Neumonía intersticial no específica (NINE)

Hace algunos años comenzó a observarse que algunas biopsias de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa no encajaban en ningún patrón histológico bien definido de la clasificación clásica de neumonías intersticiales, a esto se le denominó neumonía intersticial no específica (NINE). Katzenstein dividió la NINE en tres grupos inicialmente basándose en la intensidad del infiltrado inflamatorio y de la fibrosis presente en las biopsias pulmonares. Grupo I: inflamación intersticial predominante; grupo II: inflamación y fibrosis, y grupo III: fibrosis predominante. En el estudio inicial el 39% de los pacientes presentaban enfermedades asociadas, como conectivopatías (16%), daño alveolar difuso en resolución o exposición a

varios agentes ambientales. Posteriormente se ha comprobado que resulta de utilidad utilizar únicamente dos grandes grupos, la NINE celular y la NINE fibrosa.

El 50% de los pacientes presentan síntomas sistémicos y el 30%, acropaquias. El 60% de los casos son de origen idiopático.

Hallazgos radiológicos

Los pacientes muestran una afectación bilateral más intensa en lóbulos inferiores en forma de atenuación en vidrio deslustrado en áreas subpleurales. Líneas irregulares asociadas con bronquiectasias por tracción y panalización poco frecuente. En los casos de NINE de tipo fibroso puede existir un patrón en TCAR semejante al panal y en estos casos sólo la visión directa de las lesiones patológicas puede hacer una distinción con el patrón correspondiente de la FPI. El pronóstico depende del grado de inflamación, aunque suele ser mejor que el de la FPI. El tratamiento se basa en la administración de glucocorticoides (prednisona), por vía oral a dosis de 1 mg/kg de peso (máximo, 80 mg), durante un mes, disminuyendo la dosis a razón de 10 mg cada 15 días, hasta 20 mg/día, manteniendo esta dosis durante dos semanas y posteriormente se disminuirá de forma progresiva hasta 5-10 mg en días alternos hasta la resolución de la clínica y estabilización de pruebas funcionales. Si no hay respuesta a los glucocorticoides, se añadirá azatioprina, a las mismas dosis utilizadas en la FPI. El pronóstico es más variable que en la FPI y depende fundamentalmente de la extensión de la fibrosis. La mayoría permanecen estables o mejoran con el tratamiento aunque una minoría (generalmente aquellos que muestran un patrón fibroso en la anatomía patológica) progresan.

Neumonía organizada criptogenética (NOC)

Constituye un proceso fibrosante activo que afecta preferentemente a bronquiolos distales, conductos alveolares y alveolos peribronquiales. Clásicamente conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP o BONO). La enfermedad presenta un inicio subagudo, con tos y disnea progresivas, a menudo síntomas sistémicos como fiebre, astenia y pérdida de peso. En algunos casos el inicio puede ser agudo en forma de insuficiencia respiratoria grave. La BOOP puede estar originada por numerosas causas y puede ser un hallazgo en diferentes entidades, como la neumonía por hipersensibilidad, la neumonía intersticial no específica, la neumonía eosinófila o la histiocitosis de células de Langerhans. Por otra parte, una amplia variedad de agentes infecciosos, tóxicos, procesos inflamatorios y enfermedades del colágeno, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis y enfermedad de Sjögren pueden originar BOOP. Es el componente más habitual de la neumonía obstructiva por neoplasia broncopulmonar y puede aparecer en relación con broncoaspiración. Casos de BOOP también se han visto en pacientes con neoplasias hemo-linfoides, en pacientes tratadas con radioterapia por cáncer de mama, en relación con fármacos, como sales de oro y amiodarona y como complicación a la inhalación de cocaína. En las imágenes radiológicas, se pueden apreciar consolidaciones uni-bilaterales, en ocasiones migratorias y recidivantes. En el TCAR se observan áreas de consolidación del espacio aéreo en el 90% de los pacientes. En el 15% pueden aparecer grandes nódulos, con márgenes irregulares y broncograma aéreo. En menos del 5% puede haber cavitación o derrame.

Para el diagnóstico, se requiere la asociación de los datos clínico-radiológicos descritos previamente con la demostración histopatológica de neumonía organizada en una muestra de biopsia pulmonar. El hallazgo característico es la presencia de yemas de tejido de granulación de aspecto mixoide en las luces de vías aéreas pequeñas, extendiéndose a conductos alveolares y alvéolos. Su pronóstico es bueno. Sin embargo la enfermedad recidiva en un 50-60% de los casos y se ha observado un subgrupo de pacientes con curso agudo y mala evolución, que requieren ventilación mecánica. Entre los casos con mayor riesgo estarían los secundarios a enfermedad inmunológica, del colágeno, a fármacos y factores ambientales. Para el tratamiento se administran glucocorticoides a dosis similares a las utilizadas en la NINE.

Neumonía intersticial aguda (NIA)

La NIA es una forma rápidamente progresiva y distinta de NII. Es una entidad caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso (DAD) en el parénquima pulmonar. El inicio de los síntomas es insidioso, a veces como un síndrome seudogripal que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave con necesidad de ventilación mecánica. Fueron Hamman y Rich los que describieron inicialmente a cuatro pacientes previamente sanos con insuficiencia respiratoria de instauración aguda que en la autopsia mostraron fibrosis pulmonar difusa no encuadrable en ninguna de las categorías descritas por Liebow. No fue hasta los años 90 en que Olson equiparó los casos de Hamman y Rich con la descripción de la NIA. Los estudios radiológicos muestran infiltrados alveolares bilaterales e imagen en vidrio deslustrado. La mayoría de los pacientes cumplen los criterios diagnósticos clínicos de SDRA: aparición aguda, PaO_2/FiO_2 igual o menor de 200 mmHg, condensación pulmonar bilateral en la radiología y presión capilar en cuña menor de 18 mmHg (cuando se puede acceder a ella) y si no ninguna evidencia clínica de hipertensión en aurícula izquierda. El pronóstico de la enfermedad es malo, con una supervivencia del 50% a los dos meses del diagnóstico. El diagnóstico debe establecerse por biopsia pulmonar. En los diferentes estadios de su evolución, la NIA debe ser diferenciada del DAD sobre una NIU (fase acelerada), de un DAD en pacientes con colagenosis, SDRA (DAD de causa conocida), infección (*Pneumocystis jiroveci* y CMV, sobre todo), neumonitis inducida por fármacos, neumonitis por hipersensibilidad y neumonía eosinófila. No existe tratamiento probado y la mortalidad es alta (> 50%). La mayoría de las muertes ocurren entre 1 y 2 meses de la aparición de la enfermedad. Los supervivientes pueden evidenciar recidivas y enfermedad pulmonar intersticial difusa crónica progresiva. En el tratamiento se administran dosis altas de glucocorticoides intravenosos (100-250 mg/día).

Bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR/EPID)

Está directamente relacionada con el tabaco, aparece en fumadores de más de 30 paquetes/año. Ha sido relacionada con la neumonía intersticial descamativa (NID) y, de hecho, cualquier discusión acerca de la NID debe incluir también a la BR. Incluso se ha propuesto el término enfermedad intersticial pulmonar asociada al tabaco para agrupar ambas entidades. Ésta es una lesión histopatológica que se encuentra en pacientes fumadores, caracterizada por la presencia de macrófagos cargados de un fino pigmento en el interior de los bronquiolos respiratorios de primero y segundo orden. Raramente es sintomática y usualmente se asocia con una disfunción de pequeñas vías aéreas. Sin embargo, en casos poco frecuentes se presenta en forma de enfermedad intersticial con sintomatología pulmonar evidente y anomalías de las pruebas de función respiratoria y radiológicas. Es entonces cuando hablamos de la BR-EPIP. El cuadro clínico es similar a otras EPID, aunque poco llamativo. A nivel radiológico se aprecia un engrosamiento de las paredes bronquiales e imágenes en vidrio deslustrado. El TCAR encuentra nódulos centrolobulillares, atenuación con vidrio deslustrado y engrosamiento de las paredes de las vías aéreas. Pueden existir áreas hiperlucentes debido a atrapamiento aéreo. Estos hallazgos, o similares, pueden encontrarse en individuos fumadores asintomáticos, aunque los cambios son más acentuados en los pacientes sintomáticos. En el LBA se aprecian macrófagos hiperpigmentados. El diagnóstico debe realizarse por biopsia pulmonar. Con el abandono del tabaco, prácticamente se consigue la curación de la enfermedad sin secuelas. Si persisten los síntomas se deben administrar glucocorticoides igual que en la NINE.

Neumonía intersticial descamativa (NID)

El nombre se originó en la creencia de que la característica fundamental de este tipo de lesiones era la "descamación" de las células epiteliales. Sin embargo, ahora se conoce que en realidad se trata de agregados de macrófagos intraalveolares. Se la considera como la fase avanzada de la BR/EPID, debido a su asociación con el tabaco y a la similitud de los hallazgos anatomopatológicos. Existen raros casos en no fumadores, aunque queda por

demostrar la exposición a otros agentes ambientales e incluso al tabaquismo pasivo. Las manifestaciones clínicas son similares a otras EPID, sin síntomas sistémicos y en un 50% pueden existir acropaquias. El diagnóstico diferencial histológico debe hacerse con muchas patologías intersticiales pulmonares que muestran agregados histiocitarios intraalveolares. Por otra parte, muchos pacientes con otras patologías respiratorias son además fumadores y por tanto susceptibles de presentar este patrón lesional. La fibrosis peribronquiolar junto con la hiperplasia neumocitaria puede simular una NIU. Sin embargo, los cambios intersticiales en el caso de la NID son más difusos y uniformes y carecen de focos fibroblásticos y de panalización. Otras patologías con las que es preciso realizar el diagnóstico diferencial es con la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, asbestosis, neumoconiosis, toxicidad por nitrofurantoína, áreas periféricas de tumores malignos y la neumonía eosinófila crónica. La inespecificidad de las lesiones hace que nunca se deba realizar el diagnóstico de NID en una biopsia transbronquial. Al igual que la BR/EPID presenta buen pronóstico con remisión completa tras el abandono del tabaco y el tratamiento con corticoides.

Neumonía intersticial linfocítica (NIL)

Se caracteriza por la existencia de infiltrados linfocitarios intersticiales en el parénquima pulmonar. Muchos autores prefieren clasificar NIL en el epígrafe de desórdenes pulmonares linfoproliferativos. Esto es así porque en muchos casos se ha descrito la evolución hacia linfomas y la NIL ha pasado a ser considerada entonces como un cuadro preneoplásico. De hecho, muchos casos descritos como NIL eran probablemente linfomas no hodgkinnianos de bajo grado y fenotipo B desde su inicio. La distinción entre la NIL y un linfoma por tanto resulta difícil de realizar sólo aplicando técnicas de rutina. Sin embargo, las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares permiten separar con una seguridad razonable los infiltrados reactivos y neoplásicos. Presenta un inicio subagudo con tos, disnea progresiva y síntomas sistémicos (artralgias, fiebre, pérdida de peso). En las pruebas de laboratorio, puede existir anemia ligera y disproteinemia en la forma de un incremento policlonal de gammaglobulinas o un pico monoclonal de IgG o IgM hasta en un 80% de los pacientes. La presencia de estas alteraciones en el proteinograma son indicadoras de la posibilidad de una enfermedad linfoproliferativa. Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes. Radiológicamente existen dos patrones: basilar, con componente alveolar, y difuso, con panalización asociada. La TCAR suele mostrar un patrón en vidrio deslustrado. Pueden observarse cavidades quísticas perivasculares o panalización perivascular. Patrón reticular en el 50% de los casos. Pueden existir nódulos y consolidación. El 70% responden a glucocorticoides. El 20-30% de los casos evolucionan a fibrosis pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Interstitial lung disease guideline: the BritishThoracic Society in collaboration with the thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax 2008; 63 (Suppl V): v1-58.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatement. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-64.
3. López Campos JL, Rodríguez Becerra E, on behalf of the NEUMOSUR Task Group. Registry of interstitial lung diseases. Incidence of interstitial lung diseases, in the south of Spain 1998-2000: The RENIA study. Eur J Epidemiol 2004; 19: 155-61.
4. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathological classification. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-5.
5. King TE, Costatel U, Cordier JF, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis:diagnosis and treatment.International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-64.
6. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. Chest 2004; 125 (2): 522-6.
7. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-15.
8. Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. Prog Respir Res 1975; 8: 1-33.

9. Nicholson AG. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. Histopathology 2002; 41 (5): 381-91.
10. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Ayuso MC, Marrades RM et al. Is it necessary to treat all patients with idiopathic pulmonary fibrosis? Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001; 18: 289-95.
11. Xaubet A, Acochea J, Blanquer R, Montero C, Morrel F, Rodríguez Becerra E et al. Normativas sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares interticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003; 39: 580-600.
12. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM et al. Colchicine versus prednisone in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized perspective study. Am J Respir Crit Care Med 1998; 58: 220-5.
13. Raghu G, DePaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Creis DF et al. Azathioprine conbined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double- blind randomized, placebo comtrolled clinical trial. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 291-6.
14. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2005; 353 (21): 2229-42.
15. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma- 1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2004; 350: 125-33.
16. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniymama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compasive use one year treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. Intern Med 2002; 41: 1118-23.

35

Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Sarcoidosis, eosinofilias, histiocitosis X, microlitiasis alveolar, linfangioleiomiomatosis

A. Segado Soriano, L. Sánchez Osuna, J.C. Bioque Rivera, M. Hidalgo Ramírez

SARCOIDOSIS

Definición

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes en uno o más órganos. Compromete fundamentalmente al pulmón y ganglios linfáticos del tórax, con menor frecuencia a ojos y piel y en ocasiones a otros órganos[1]. Conceptualmente, además de su etiología desconocida, se incluyen cinco datos relevantes, que permiten sugerir una definición operativa: es un proceso multisistémico, con predomino de la afectación pulmonar, de carácter granulomatoso, en ausencia de vasculitis y mediado inmunológicamente. Su curso es variable, desde asintomático con resolución espontánea hasta la progresión de la enfermedad con fallo orgánico e incluso muerte[2].

Epidemiología

La enfermedad muestra una predilección permanente por los adultos menores de 40 años, alcanzando un pico entre los 20-29 años. En Japón y Escandinavia se observa un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 50 años. Existe una heterogeneidad significativa en la prevalencia, presentación y gravedad de la enfermedad entre los diferentes grupos raciales y étnicos, así la sarcoidosis resulta más grave en los afroamericanos, mientras que en los caucasianos es más probable una presentación asintomática. La mortalidad global de la sarcoidosis es del 1-5%. Agrupaciones espaciales curiosas de la enfermedad han sugerido una transmisión persona a persona o una exposición común a un agente ambiental. Algunos estudios han observado una agregación estacional en invierno y principios de primavera. Hay numerosas descripciones de brotes familiares de sarcoidosis. El análisis del antígeno leucocitario humano (HLA) en familias afectadas sugiere que la forma de herencia del riesgo para la sarcoidosis es probablemente poligénica[3,4]. El hallazgo más destacable fue la relación con una sección en el brazo corto del cromosoma 6. En otro nivel, los polimorfismos del TNF-alfa pueden condicionar la forma clínica o gravedad[3]. En Europa y en Estados Unidos se han descrito cifras de prevalencia entre 10 y 40 casos por 100.000 habitantes. En España se estima que la incidencia es de 1,36/100.000 habitantes[5], siendo la segunda causa de enfermedad intersticial por detrás de la fibrosis pulmonar idiopática[3]. La sarcoidosis que cursa con eritema nudoso es claramente más frecuente en mujeres con una relación 3:1 pero en el conjunto de casos la frecuencia entres ambos sexos es parecida. En Europa se afec-

ta más a la raza blanca y en Estados Unidos la mayoría son de raza negra. Es mas frecuente en no fumadores.

Etiología

La etiología de la sarcoidosis permanece desconocida. Tres líneas apoyan la teoría de que esta enfermedad se manifiesta en individuos genéticamente susceptibles como resultado de la exposición a agentes ambientales específicos: 1) los estudios epidemiológicos; 2) la respuesta inflamatoria en la sarcoidosis, con un perfil inmunológico inicial de células T helper tipo 1 (Th1) desencadenada por un antígeno que lleva al desarrollo de un granuloma no caseificante; y 3) la implicación de estudios que hacen referencia al receptor de células T (RCT). La lista de posibles agentes ambientales aumenta continuamente; se han implicado agentes infecciosos como virus, micobacterias, micoplasma, *Yersinia enterocolitica*; agentes inorgánicos, como aluminio, circonio, talco, berilio, y orgánicos (polen de pino). Sólo el berilio y sus sales han demostrado producir granulomas similares a los encontrados en la sarcoidosis.

Patogenia

Las alteraciones inmunológicas en la reacción sarcoidea temprana se caracterizan por la acumulación de linfocitos T CD4 positivos activados y de macrófagos en localizaciones de inflamación mantenida. El perfil inmunológico de las células del infiltrado sarcoideo sugiere que: 1) los granulomas se forman en respuesta a un estímulo antigénico persistente, que induce una respuesta inmune local de perfil oligoclonal mediada por linfocitos Th1 y 2) como consecuencia los macrófagos liberan mediadores inflamatorios lo que conduce a una acumulación local de linfocitos Th1, contribuyendo al desarrollo de granuloma. El granuloma sarcoideo típico, no caseificado, está constituido por un agregado de células epiteloides de origen histiocitario, salpicado por algunas células multinucleadas gigantes de tipo Langerhans, algunos linfocitos y otras células inflamatorias. Sus bordes son generalmente bien delimitados y a menudo están rodeados por una zona de fibroblastos. Puede haber una serie de inclusiones en el seno de los granulomas y de los histiocitos, como los cuerpos asteroides, los de Schaumann y los conoides. También pueden observarse partículas birrefringentes de oxalato cálcico en el seno de los granulomas. En los casos en que la enfermedad progresa puede conducir a fibrosis con proliferación de células mesenquimales y depósito de productos de tejido conectivo. En algunos casos los granulomas se sitúan alrededor de las arteriolas y las vénulas, deformándolas sin ocluirlas ni invadirlas pero pueden inducir a pensar en vasculitis[2].

Características clínicas y radiológicas

La forma de presentación es muy variable, puede ser asintomática, aguda o crónica[6]. Los pacientes pueden estar asintomáticos (30-60%), presentando sólo adenopatías hiliares y mediastínicas o también afectación parenquimatosa; o presentar manifestaciones clínicas sistémicas relacionadas con el órgano afectado. El prototipo de sarcoidosis aguda es el síndrome de Löfgren, que consiste en fiebre, artralgias principalmente en tobillos, eritema nodoso y adenopatías hiliares bilaterales simétricas con o sin adenopatías paratraqueales derechas. Otra forma de presentación aguda menos frecuente es el síndrome de Heerfordt (uveítis anterior, parotiditis, parálisis facial, fiebre). Alrededor de un tercio de los pacientes presentan síntomas constitucionales de varias semanas de evolución, como fiebre, fatiga, pérdida de peso y sudoración nocturna a menudo acompañados de síntomas respiratorios. La sarcoidosis crónica, con frecuencia recidivante, se caracteriza sobre todo por síntomas relacionados con los órganos afectados. Las manifestaciones clínicas y su frecuencia se representan en la Tabla I.

Las complicaciones de la sarcoidosis intratorácica son: afectación vascular pulmonar, angeítis necrotizante sarcoidea (considerada como un variante de las sarcoidosis, caracterizada por confluencia de granulomas no caseificantes asociados con vasculitis granulomatosa que afecta a arterias y vena, con buen pronóstico), estenosis bronquial, afectación pleural y micetomas. Hay casos de sarcoidosis en hepatitis C al tratarla con interferón y hay

Tabla I. Manifestaciones clínicas de la sarcoidosis

Órgano	Frecuencia (%)	Manifestaciones clínicas
Pulmón	> 90	Asintomáticos, síntomas de EPID, hiperreactividad bronquial (20%), tos, disnea y dolor torácico
Nariz y senos	2-18	Obstrucción nasal, destrucción palatina
Sistema linfático	30	Adenopatías generalizadas o localizadas
Hígado	< 10	Sin síntomas (40-70%), hepatomegalia (< 20), alteraciones de función hepática (colestasis) e hipertensión portal
Bazo	Raro	Esplenomegalia (< 5%) sin síntomas
Corazón	5-10	Arritmias, alteraciones de la conducción, miocardiopatía, insuficiencia cardiaca
Ojos	20-35	Uveítis anterior (aguda), uveítis posterior (crónica), coriorretinitis, neuritis óptica, glaucoma, conjuntivitis
Piel	25	Eritema nudoso (agudo), alopecia, lupus pernio (crónico)
Síndrome nervioso	< 10	Parálisis facial (síndrome de Heerfordt), meningitis aséptica, masa cerebral, polineuropatía, diabetes insípida, mononeuritis múltiple
Riñón y metabolismo	2-10	Hipercalcemia, hipercalciuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis
Glándulas salivales	6	Parotiditis (síndrome de Heerfordt)
Osteoarticular	< 5	Artralgias, lesiones quísticas, óseas, poliartritis, miopatía

Tabla II. Estadios de la sarcoidosis pulmonar

Estadio	Alteraciones radiográficas	Frecuencia (%)
0	Normal	5-10
I	Adenopatías hiliares bilaterales con o sin adenopatías paratraqueales derecha	50
II	Estadio I más infiltrados pulmonares	25
III	Infiltrados pulmonares sin afectación ganglionar	15
IV	Fibrosis (panal de abejas), retracción hiliar, bullas, quistes	5-10

pacientes VIH que al ser tratados presentan sarcoidosis *de novo*[2].

La hipertensión pulmonar arterial (HAP) puede ocurrir en el 1-5% de los pacientes con sarcoidosis; y en su tratamiento el papel de los vasodilatadores no está del todo establecido aunque se ha conseguido repuesta en algunos casos[7]. La afectación pleural clínicamente significativa aparece en el 2-4% de los pacientes con neumotórax como consecuencia de rotura de bullas o necrosis de granulomas subpleurales.

Los dos hallazgos más característicos de la radiografía de tórax son las adenopatías hiliares simétricas acompañadas de infiltrado intersticial nodular, éstos sirven para la estadificación de la enfermedad (Tabla II). La radiografía de tórax es anómala en el 95% de los casos, en el 5-10% puede mostrar un estudio sin alteraciones al comienzo de la enfermedad. La linfadenopatía es la manifestación más frecuente (80%); puede ser bilateral hiliar/paratraqueal, los ganglios se pueden calcificar a veces en forma de cáscara de huevo. A los

dos años pueden desaparecer, pero pueden persistir durante muchos años. La afectación pulmonar puede aparecer en forma de: opacidades reticulonodulares (90%), sobre todo apicales, nódulos grandes en el espacio aéreo con broncograma aéreo (sarcoidosis alveolar),y crónica en forma de fibrosis en las zonas media y superior del pulmón. Otras manifestaciones radiológicas pueden ser la formación de quistes en el lóbulo superior, linfadenopatías atípicas y enfermedad unilateral con lesiones cavitarias o derrame pleural. La TACAR es orientativa para el diagnóstico, ya que confirma la presencia de adenopatías y, cuando hay infiltrados pulmonares, son característicos los patrones nodulillar y reticulonodulillar de distribución subpleural y broncovascular. Los granulomas sarcoideos tienen una distribución típica a lo largo de los haces broncovasculares y subpleurales, lo que se conoce como distribución perilinfática, de predomino en campos medios y superiores. También podemos encontrar nódulos grandes, aérea de opacidades en vidrio deslustrado, afectación de la vía aérea, masas o conglomerados de predominio superior. Las enfermedades con las que hay que hacer un diagnóstico diferencial radiológico son la linfangitis carcinomatosa, silicosis y neumoconiosis del minero de carbón.

Diagnóstico

El diagnóstico de sarcoidosis necesita un cuadro clínico compatible, la demostración histológica de un granuloma no caseificante y la exclusión de otras causas que pueden ocasionar enfermedades granulomatosas, como infecciones por micobacterias, hongos, enfermedades autoinmunes o trastorno por inhalación.

Se debe valorar la extensión y gravedad de la afectación de órganos, si la enfermedad es estable o progresiva. En presencia de un cuadro clínico compatible, el primer paso es elegir la zona para practicar la biopsia. La biopsia transbronquial es la más útil para la demostración de los granulomas por su alta sensibilidad (80-90%). El LBA muestra linfocitosis con aumento del cociente linfocitos T CD4/CD8. Un cociente CD4+/CD8+ > 3,5 es muy característico de sarcoidosis con una especificidad del 94%. La gammagrafía pulmonar con Ga67 no tiene interés para la evaluación de la enfermedad. La PET detecta aumento de la actividad metabólica en paciente con sarcoidosis pulmonar y puede jugar un papel en la identificación de actividad extrapulmonar (p. ej., cardiaca). Se acepta un diagnóstico de alta probabilidad en las siguientes situaciones: a) síndrome de Löfgren y b) cuadro clinicorradiológico compatible con un cociente CD4/CD8 ≥ 3,5 en el LBA[4].

La respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada está disminuida durante los periodos de actividad. Una enzima conversora de angiotensina ligeramente elevada nunca es diagnóstica, se encuentra elevada en el 30-80% de pacientes y puede ser un marcador de la carga total de granulomas. A todos los pacientes se recomienda realizar hemograma, bioquímica con calcio, enzimas hepáticas, creatinina, BUN, análisis de orina, ECG, examen oftalmológico, tuberculina.

La exploración funcional respiratoria es útil para determinar el grado de afectación funcional, el pronóstico y el seguimiento y la valoración del tratamiento. Lo más característico es la existencia de un patrón restrictivo y una disminución más moderada de la difusión.

Pronóstico

Es muy variable, con una tendencia de la enfermedad a regresar o aumentar, tanto espontáneamente como en respuesta al tratamiento. En el síndrome de Löfgren la remisión espontánea se observa en el 85% de los casos. En la sarcoidosis pulmonar el pronóstico depende del estadio radiográfico: estadio I, remisión en el 85% de los casos en los dos años siguientes al diagnóstico; en el estadio II, en el 40-70%; en el estadio III, en el 10-20%; estadio IV, en el 0%. Los factores de mal pronóstico incluyen: lupus pernio, uveítis crónica, edad de inicio > 40 años, hipercalcemia crónica, nefrocalcinosis, raza negra, sarcoidosis pulmonar progresiva, afectación de la mucosa nasal, lesiones óseas quísticas, neurosarcoidosis, afectación miocárdica e insuficiencia respiratoria crónica[4].

Se aconseja seguir la evolución hasta tres años después de la remisión o de la finalización del tra-

Tabla III. Tratamiento: fármacos alternativos a los glucocorticoides

Fármaco	Dosis	Indicaciones
Antipalúdicos		
• Cloroquina	250-750 mg/día (2 meses) y luego 250 mg/día (< 4 meses)	Sarcoidosis cutánea grave Neurosarcoidosis
• Hidroxicloroquina	200-400 mg/día (< 9 meses)	Sarcoidosis pulmonar
Inmunodepresores		
• Metotrexato	10-25 mg/semana	Reducción de la dosis de glucocorticoides
• Azatioprina	50-150 mg/día (máx. 3 mg/kg)	Sarcoidosis crónica refractarias a glucocorticoides
• Ciclofosfamida	50-150 mg/día (máx. 3 mg/kg)	

tamiento, ya que en el 10% de los casos se observa recidiva.

Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en la administración de glucocorticoides. No existe consenso respecto al inicio, duración, dosis e indicaciones. No obstante, como resultado de estudios controlados se deducen pautas más o menos uniformes.

Los esteroides orales mejoran la radiografía del tórax, síntomas y espirometría durante más de 6-24 meses. No hay ningún dato más allá de los 2 años que indique si modifican la progresión de la enfermedad a largo plazo[8]. Su indicación está bien definida en la sarcoidosis extrapulmonar grave, principalmente en las afecciones cardiaca, neurológica, ocular, hepática, muscular, cutánea e hipercalcemia. En la sarcoidosis pulmonar en el estadio I no está indicado el tratamiento. En los estadios II y III se instaura tratamiento si hay sintomatología y/o alteraciones funcionales respiratorias; si no existe sintomatología o alteraciones funcionales, el tratamiento debe iniciarse a los 6 meses del diagnóstico si persisten los infiltrados intersticiales o cuando existan signos de progresión de la enfermedad. En el estadio IV deben tratarse todos los pacientes. La dosis inicial es de 30-40 mg/día de prednisona durante un mes, que se disminuye de forma paulatina hasta una dosis de 7,5-10 mg/día en un periodo de 6 meses. Es recomendable que la duración del tratamiento sea de al menos 12 meses. En el estadio IV la dosis inicial es de 1 mg/kg. Las recaídas obligan a modificar o reiniciar la pauta y mantener la dosis efectiva. Los glucocorticoides inhalados están indicados en la hiperreactividad bronquial y como terapéutica de mantenimiento en paciente con sarcoidosis leve tratados inicialmente con corticoides orales.

En la sarcoidosis pulmonar crónica y en la extrapulmonar grave se han utilizado otros fármacos como antipalúdicos (de primera línea en sarcoidosis cutánea y nasal grave e hipercalcemia) e inmunosupresores, sobre todo metotrexato y azatioprina, que también se han usado como ahorradores de corticoides[9]. Pero existen pocas pruebas en ensayos clínicos controlados de que los fármacos citotóxicos e inmunosupresores sean beneficiosos. Fármacos más recientes, como el infliximab y la talidomida, han demostrado un efecto prometedor[10]. En la Tabla III se especifican las dosis recomendadas de estos fármacos.

El trasplante pulmonar es el último recurso para pacientes que acaban desarrollando insuficiencia respiratoria; el parámetro que mejor sugiere un mal pronóstico es la hipertensión pulmonar[7]. Se han descrito casos de recurrencias de sarcoidosis en los pulmones trasplantados.

EOSINOFILIAS PULMONARES (EP)

Introducción

Las EP agrupan un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común la asociación de infiltrados pulmonares y eosinofilia en sangre periférica o en pulmón. Las principales entidades nosológicas se recogen en la Tabla IV.

Tabla IV. Clasificación de las eosinofilias pulmonares

Idiopáticas
• Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler)
• Neumonía eosinófila crónica
• Neumonía eosinófila aguda
• Síndrome hipereosinofílico
De causa conocida
• Parásitos (*Ascaris lumbricoides, Toxocara*)
• Fármacos
• Hongos (aspergilosis broncopulmonar alérgica)
• Asociadas a vasculitis:
– Síndrome de Churg-Strauss
– Granulomatosis de Wegener
– Panarteritis nudosa
• Otras:
– Asociadas a enfermedades infecciosas (histoplasmosis, coccidiomicosis)
– Asociadas a neoplasias (enfermedad de Hodgkin)

La clínica varía, desde formas paucisintomáticas en las que predominan síntomas como fiebre, sudoración, disnea, tos seca o pérdida de peso, hasta otras de progresión hacia la insuficiencia respiratoria fatal.

La exploración complementaria evidencia en la mayoría de pacientes cifras por encima de 350/uL de eosinófilos en sangre, un descenso de la transferencia de CO y un patrón ventilatorio restrictivo en la espirometría excepto en la enfermedad de Churg-Strauss y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) en las que es de tipo obstructivo. Tanto la radiografía (Rx) de tórax como la TAC de alta resolución (TACAR) muestran infiltrados alveolares multifocales distribuidos por la periferia del pulmón, recurrentes y de predominio en lóbulos superiores.

Las cifras elevadas de eosinófilos también se pueden obtener en casos de actividad de la enfermedad en el lavado broncoalveolar (BAL) durante la fibrobroncoscopia. Generalmente con los hallazgos clínicos, radiológicos y del BAL es suficiente para llegar al diagnóstico y no se requiere realizar biopsia transbronquial (BTB) salvo casos inciertos.

Idiopáticas

Eosinofilia pulmonar simple o síndrome de Löffler

Es una alteración que puede afectar a cualquier edad, de causa oculta en un tercio de los pacientes y relacionada en los 2/3 restantes con exposición a fármacos o parásitos (*Ascaris lumbricoides*). Cursa con escasa o nula clínica, predominando la tos seca, disnea, febrícula y a veces hemoptisis aunque autolimitada entre 1-2 semanas[11]. En la imagen radiográfica se observan infiltrados alveolointersticiales que a veces se agrupan parahiliarmente[12]. Se produce eosinofilia sanguínea, que suele ser más elevada tras los síntomas respiratorios y también en el esputo.

Tiene buen pronóstico, con resolución del infiltrado y la eosinofilia en pocas semanas, sin que se requiera habitualmente tratamiento con corticoides. Para la parasitosis por *Ascaris* se usa mebendazol (100 mg/2 veces al día/3 días) o piperazina (4 g en dosis única)[11].

Neumonía eosinófila crónica

Se trata de una entidad de causa desconocida que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, no fumadoras y con antecedentes se asma en más del 50% de los casos[11,12], atopia en 2/3 de ellos[13] y rinitis alérgica y/o poliposis nasal. La clínica es subaguda o crónica con malestar general, fiebre, disnea, sibilancias, tos o pérdida de peso. En la Rx de tórax se dibujan infiltrados pulmonares bilaterales periféricos en campos superiores y medios a modo de "negativo" del edema agudo de pulmón en un 50% de pacientes e incluso derrame pleural bilateral. En la TAC se pueden observar además adenopatías mediastínicas en la mitad de los casos[12,14]. Están elevadas las cifras de IgE y hay leucocitosis con eosinofilia en un 90% y en el esputo en un 50% de pacientes[13,14]. Las pruebas funcionales respiratorias expresan un patrón ventilatorio restrictivo, hipoxemia, disminución de la difusión y aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno.

Al diagnóstico de sospecha se llega habitualmente a través una clínica sugestiva y las lesiones radiográficas y a la confirmación por la eosinofilia

del 30-50%[12] en el BAL y los infiltrados eosinófilos con zonas de bronquiolitis[14] en la BTB. La biopsia, que no es obligatoria para el diagnóstico, muestra acúmulo de histiocitos y eosinófilos en parénquima e intersticio, con neumonía organizada y fibrosis[15]. El tratamiento esteroideo debe mantenerse durante largo tiempo para evitar la recidiva. La dosis de inicio es de 40-60 mg/día para reducir lentamente hasta su supresión total o para dejar la mínima dosis eficaz que evite la recaída.

Aunque no suele ser habitual la remisión espontánea, el pronóstico suele ser excelente con los corticoides. Sin embargo puede haber casos de progresión hasta la insuficiencia respiratoria aguda grave con necesidad de ventilación mecánica.

Neumonía eosinófila aguda

Es la forma más grave de las EP. De naturaleza idiopática, afecta a personas sanas sin predominio de sexo y suelen ser jóvenes. Se ha relacionado este síndrome con el inicio del consumo de tabaco y con la exposición al polvo de renovación de interiores o incluso al que se produjo tras el ataque al *World Trade Center* de Nueva York[15]. Los afectados de forma aguda debutan con síntomas como fiebre elevada, tos seca, disnea, artromialgias, dolor torácico e hipoxemia que pueden evolucionar a insuficiencia respiratoria que requiera ingreso en UCI. En la auscultación se perciben crepitantes secos "tipo velcro" en más del 80% de los casos[14] y sibilancias.

Analíticamente destacan leucocitosis pero leve o nula eosinofilia y un aumento considerable de la IgE. Los eosinófilos están incrementados en un 20-50% en el BAL[11,12,14] así como los linfocitos y polimorfonucleares (PMN), datos muy sugestivos de este diagnóstico.

La radiografía muestra infiltrados intersticiales finos, simétricos, no periféricos, con líneas B de Kerley, que se tornan en alveolo-intersticiales difusos y confluentes. El derrame pleural bilateral es frecuente[13]. Hay hipoxemia, un patrón ventilatorio restrictivo y descenso de la difusión. Salvo para el diagnóstico diferencial no se precisa la toma de muestra histopatológica, la cual exhibirá infiltración eosinófila y daño alveolar difuso[14].

La evolución suele ser buena sin recaídas, con ocasionales remisiones espontáneas y con mejoría funcional tras el tratamiento corticoideo. Los esteroides se usan a dosis de 60-125 mg/6 h de prednisona o metil-prednisolona hasta la mejoría, con mantenimiento de 40-60 mg/día durante 2-4 semanas y posterior reducción progresiva hasta la supresión.

Síndrome hipereosinofílico idiopático

Es un una forma rara de EP, de causa incierta con mal pronostico sin tratamiento. Se presenta con un claro predominio masculino (7/1), en edades medias de la vida y se caracteriza por una afectación multiorgánica en el contexto de una considerable eosinofilia en sangre periférica (> 1.500 células/µL) durante más de 6 meses una vez descartadas otras causas. Se apunta como posible mecanismo fisiopatológico una alteración en la proliferación clonal de eosinófilos o linfocitos[13,15,16].

La afectación pulmonar, observada hasta en un 40-50% de los casos[12-14], se manifiesta con tos seca, malestar general, sudoración nocturna y pérdida de peso que puede evolucionar hacia distrés respiratorio. Las imágenes del tórax son de infiltrados nodulares bilaterales, periféricos y fugaces, signos de hipertensión pulmonar, fibrosis y derrame pleural. Además, en el TACAR se visualiza un patrón en "vidrio deslustrado".

Los eosinófilos aumentan en el BAL hasta un 70% cuando hay afectación pulmonar. Anatomopatológicamente los hallazgos son de infiltrados eosinofílicos intersticiales con áreas de necrosis, sin vascultis y evolución hacia la fibrosis.

La afectación cardiaca es la mayor responsable de la morbimortalidad y cursa con insuficiencia cardiaca, fibrosis endomiocárdica, miocardiopatía restrictiva, trombos intracavitarios y valvulopatías. Otras afectaciones orgánicas son: anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, cambios neuropsiquiátricos, neuropatías, accidentes vasculares cerebrales, artromialgias, episodios tromboembólicos, insuficiencia renal, alteraciones dérmicas y gastrointestinales.

Sólo la mitad de los pacientes responden al tratamiento. Se usa prednisona a dosis de 1 mg/kg/día

hasta mejoría del paciente para después reducir y mantener 1 año con dosis mínima en días alternos. Si no hay respuesta se usa hidroxiurea a dosis de 0,5 mg-1,5 g/día[12]. Para los episodios tromboembólicos se usa anticoagulación. Se ha utilizado también busulfán, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, interferón, vincristina, etopóxido, anti IL-5, trasplante de médula ósea y, recientemente, imatinib. La supervivencia ha mejorado y suele ser del 70% a los 10 años[13].

De causa conocida

Fármacos

Los fármacos representan una de las causas más frecuentes de EP y son múltiples los que pueden ocasionarla. Los principales implicados son los AINES y antibióticos[12].

La presentación clínica es variable, cursando desde síntomas leves como febrícula, tos y disnea, junto a infiltrados pulmonares fugaces, hasta agravamiento con insuficiencia respiratoria, neumonitis, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis. No obstante, la afección suele remitir al abandonar el fármaco sin necesidad de corticoides.

Hay dos síndromes destacados de eosinofilia y afectación pulmonar en este apartado como son el denominado *síndrome de mialgias con eosinofilia* que se produce por consumo de derivados de L-triptófano y el *síndrome de aceite tóxico* secundario a la ingestión de aceite de colza adulterado.

Parásitos

Los principales parásitos involucrados en el desarrollo de EP son *Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*, *Anquilostoma* y *Strongiloides*, siendo el primero el más frecuente en humanos y el relacionado con la etiología del síndrome de Löffler. Predomina en estas infecciones la patología gastrointestinal, siendo más rara la enfermedad pulmonar que suele ser propia de huéspedes inmunocomprometidos. Los síntomas debutan de manera insidiosa o como hiperreactividad bronquial, confundida a veces con asma bronquial, a lo que se añaden infiltrados pulmonares recurrentes y eosinofilia sanguínea. Para llegar al diagnóstico se necesita demostrar la presencia del parásito o sus huevos en esputo, líquido pleural, BAL o biopsia. En cuanto al tratamiento, están contraindicados los corticoides por el riesgo de diseminación de la infección y se usan derivados antiparasitarios específicos (mebendazol en *Ascaris*).

MICROLITIASIS ALVEOLAR (MA)

Definición, patogenia y epidemiología

La MA es un raro desorden de oscura etiología, caracterizado por el depósito intraalveolar de unas formaciones esféricas de fosfato cálcico conocidas como calcosferitas o microlitos, sin alteración del calcio o del fósforo en sangre. Puede ser esporádica, pero un 50-70% de los pacientes presentan un componente familiar. Se hereda un defecto enzimático local de forma autosómica recesiva[17], actualmente relacionado con un gen transportador del fosfato sódico en las células alveolares[18,19].

Afecta a adultos jóvenes de ambos sexos y es muy prevalente en Turquía donde se han descrito una gran mayoría de casos.

Manifestaciones clínicas y radiológicas. Diagnóstico

Hay una clara disociación clínico-radiológica con poca expresión clínica frente a una abundante semiología radiológica. La clínica es de disnea, tos seca, hemoptisis o dolor torácico y en la auscultación se aprecian crepitantes bibasales.

La radiología es casi patognomónica y suele ser suficiente para el diagnóstico. Consiste en microcalcificaciones en forma de "arena", bilaterales y con predominio en campos inferiores. Otro hallazgo muy sugestivo es el signo de la "pleura negra" (ocupación de los bordes cardiaco y diafragmático y aumento de la luminiscencia entre parénquima y arcos costales[17]. En la TAC además se añaden hallazgos como opacidades en "vidrio deslustrado" y microquistes. El diagnóstico se confirma en casos dudosos con la presencia de microlitos en esputo, BAL o biopsia pulmonar.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es variable desde escasa afectación durante años hasta progresión hacia la insu-

ficiencia respiratoria, el cor pulmonale o la fibrosis. Aparte del tratamiento de sostén, se han usado sin éxito tratamientos como corticosteroides, difosfonatos, quelantes del calcio, BAL terapéutico, etc., y solo el trasplante pulmonar en casos avanzados parece ser una alternativa válida.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS (HCL)

Definición y epidemiología

La HCL es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida, con diversos perfiles clínicos según edad y el grado de extensión, caracterizada por la proliferación monoclonal y la infiltración de distintos órganos por células de Langerhans (CL: célula diferenciada de la línea monocito-macrófago, que con microscopia electrónica muestra las clásicas estructuras citoplasmáticas pentalaminares denominadas cuerpos X o gránulos de Birbeck). La HCL engloba la forma aguda o enfermedad de Letterer-Siwe, que afecta a lactantes con evolución rápidamente progresiva; la enfermedad de Hand-Schüller-Christian que aparece en la niñez-adolescencia, caracterizada por la tríada de diabetes insípida, exoftalmos y lesiones osteolíticas múltiples en el cráneo; y la histocitosis X, también denominada granuloma eosinófilo o granulomatosis de CL de localización preferente pulmonar como forma tardía del adulto[20].

La HCL pulmonar afecta a adultos jóvenes (incidencia máxima entre la 2ª y la 4ª décadas). La asociación con el hábito tabáquico es muy estrecha (más del 95% de los pacientes son o han sido fumadores). La raza caucasiana es la más afectada.

Histopatogenia

El hallazgo de células de Langerhans en el tejido pulmonar es característico de la HCL pero no exclusivo y es posible encontrarlas en fumadores, fibrosis pulmonar y carcinoma bronquioloalveolar. En la histocitosis dichas células aparecen agrupadas en racimos y número superior. En estadios iniciales de la enfermedad, las lesiones tienen distribución broncovascular; posteriormente aparece un infiltrado celular en forma de nódulos de hasta 1,5 cm, pobremente delimitado y con frecuencia presentan una cavitación central. Aunque los infiltrados nodulares pueden regresar, con más frecuencia la lesión avanza, depositándose fibras colágenas y apareciendo extensa fibrosis con formación de quistes de tamaño variable.

Características clínicas y radiológicas

La clínica es inespecífica. Hasta en un 25% de los casos cursan de forma asintomática. En los pacientes sintomáticos, el curso de la enfermedad suele ser insidioso y los síntomas más frecuentes son: tos no productiva, disnea, síndrome constitucional, fiebre, dolor torácico, hemoptisis, dolores óseos. El dolor torácico puede estar en relación con la afectación granulomatosa ósea o con la presencia de neumotórax espontáneo que aparece en un 25% de los pacientes y puede ser recurrente[20-22]. Entre las manifestaciones extrapulmonares se observan: lesiones óseas osteolíticas en cráneo, costillas o pelvis en el 20%, cutáneas, ganglionares; un hallazgo infrecuente es la diabetes insípida (20%). En la Rx de tórax muestra infiltrados intersticiales con pequeños quistes aéreos de predominio apical, los pulmones presentan un volumen normal o incluso aparecen hiperinsuflados. En la TACAR se observa la combinación de múltiples quistes y nódulos, de paredes bien definidas, con distribución difusa de predominio en zonas medias y superiores. En la función pulmonar la alteración más frecuente (70-90%) es el descenso de la DLCO y patrón obstructivo[20].

Diagnóstico

Junto a clínica y radiología, el diagnóstico tisular es indispensable, la biopsia pulmonar abierta es la prueba *gold standard*, aunque la broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial puede ser suficiente; la presencia de más de un 3-5% de células de Langerhans confirma el diagnóstico, su identificación se facilita por tinción inmunohistoquímica para la proteína S-100 y el antígeno CD1A, así como la demostración por microscopía electrónica de los gránulos de Birbeck[20].

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es variable, puede resolverse espontáneamente, permanecer estable o evolucionar a fibrosis pulmonar. La sintomatología y las alteraciones funcionales y radiográficas pueden mejorar con el abandono del hábito tabáquico[21]. El tratamiento consiste en el abandono del tabaco. Los glucocorticoides, en las dosis recomendadas para otras EPID, pueden ser eficaces en estadios iniciales de la enfermedad. EN estadios finales puede precisar transplante pulmonar.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS (LM)

Definición y epidemiología

Se trata de una enfermedad "rara", multisistémica, de etiología no aclarada, casi exclusiva de mujeres en edad fértil y con participación hormonal en su patogenia. Su incidencia oscila entre 1-2 casos por millón de habitantes y su prevalencia es del 1% de EPID en series publicadas, como la RENIA[23,24] con un 0,67%. Aparece en la cuarta década de la vida y en algún caso postmenopáusico con tratamiento estrogénico.

Etiopatogenia e histología

Histológicamente existe una proliferación de células musculares lisas alrededor de bronquíolos terminales, arteriolas, vénulas y linfáticos, junto con presencia de lesiones quísticas difusas. La proliferación muscular lisa se tiñe de forma selectiva con el anticuerpo monoclonal HMB-45, lo que facilita su diagnóstico, incluso en muestras de biopsia transbronquial[25]. Existe una relación con la mutación del gen del complejo de la esclerosis tuberosa 2 (TSC2).

Características clínicas y radiológicas

La clínica típica es la presencia de disnea, junto a la aparición de neumotórax (2/3 de los pacientes lo presentan a lo largo de su evolución), y la presencia de tos seca persistente. Menos frecuente es la hemoptisis, dolor torácico o quilotórax. En la analítica puede elevarse la ECA. Radiológicamente se caracterizan por opacidades micronodulares pseudomiliares y líneas B de Kerley inicialmente, con aparición posterior de imágenes quísticas de pared fina, sobre todo basales, de hasta 6 cm de diámetro. La función pulmonar es normal al inicio y posteriormente patrón obstructivo o mixto con aumento de volúmenes pulmonares. Existe una disminución de la tolerancia al ejercicio[26,27].

Existe una frecuente asociación de hasta un 60% de los casos con angiolipomas renales, y en el 25% de los casos se asocia la linfangioleiomiomatosis con la esclerosis tuberosa, caracterizada por hamartomatosis multiorgánica[25-27].

Diagnóstico y pronóstico

El diagnóstico definitivo es histológico, siendo posible en las biopsias transbronquiales. Es también aceptado su diagnóstico ante la clínica en una mujer joven con TACAR compatible y, sobre todo, si existe asociación con angiolipomas renales.

La evolución y pronóstico son variables, siendo generalmente una lenta progresión hasta la insuficiencia respiratoria, no existiendo remisiones completas ni espontáneas ni con tratamiento, pero sí periodos más prolongados de estabilización[25,27].

Tratamiento

No hay datos definitivos sobre el tratamiento ideal ni estudios aleatorizados. No se recomiendan nie el embarazo ni los viajes en avión. La terapia hormonal no parece tener un papel claro, siendo los mejores resultados los obtenidos con medroxiprogesterona 400-800 mg al mes i.m., durante un año. No se recomienda el tamoxifeno, ni danazol, y la ooforectomía no ha demostrado mejoría. Por ello otros autores propugnan medidas de mantenimiento con β2-agonistas, tratamiento de los neumotórax o quilotórax y el trasplante pulmonar en fases avanzadas. La supervivencia en la LAM oscila desde el 41-90% a los 10 años del diagnóstico, correlacionándose un peor pronóstico a la DLCO baja, peor tolerancia al ejercicio y predominio de proliferación de células frente al predominio de quistes[25-27].

BIBLIOGRAFÍA

1. Costabel U. Sarcoidos: Clinical update. Eur Respir J 2001 (Suppl 32): 56S-68S.
2. Morera Prat J. Sarcoidosis y otras granulomatosis. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, eds. Madrid: Grupo Aula Médica; 2005. p. 1165-79.

3. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R et al. Report on the incidencia of interstitial lung diseases in Spain. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004; 21: 64-70.
4. Costable U, Hunninghake GW. Informe de consenso de la ATS, ERS WASOG sobre la sarcoidosis. Eur Respir J 1999; 14 (4): 735-7.
5. Fernández Fabrellas E. Epidemilogía de la sarcoidosis. Arch Bronconeumol 2007; 43 (2): 92-100.
6. Costabel U, Guzmán J, Drent M. Diagnostic approach to sarcoidosis. Eur Respir Mon 2005; 32: 259-64.
7. Chillón Martín MJ, de Miguel Díez J, de la Torre Fernández J. Sarcoidosis pulmonar. Monografía Neumomadrid 2008; XII: 117-34.
8. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroides for pulmonary sarcoidosis (Revisión Cochrane traducida). En la biblioteca Cochrane Plus, 2008 nº 2.
9. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Walters EH. Tratamiento con inmunosupresores y citotóxicos para la sarcoidosis pulmonar (Revisión Cochrane traducida). En la biblioteca Cochrane Plus 2008 nº 2.
10. Gibson GJ. Sarcoidosis old and new treatments. Thorax 2001; 56: 336-9.
11. García Río F, Alonso Fernández A. Eosinofilias pulmonares. En: Villasante C, ed. Enfermedades respiratorias. Vol. II. Madrid: Grupo Aula Médica; 2002. p. 611-21.
12. Falces Sierra A, Maza Ortega C. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo. Vasculitis pulmonares. Eosinofilias pulmonares. En: Soto Campos JG, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Madrid: Ergon; 2005. p. 387-96.
13. Linares Asensio MJ, García-Salmones Martín M, Oliver Goldaracena JM. Eosinofilias pulmonares. En: Ancochea Bermúdez J, De Miguel Díez J, ed. Monografías Neumomadrid. Volumen XII/2008. Enfermedades pulmonares intersticiales. Madrid: Ergon; 2008. p. 135-54.
14. Sueiro Bendito A. Eosinofilias pulmonares. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, ed. Medicina Respiratoria. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 999-1010.
15. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic síndromes. Immunol Allergy Clin N Am 2007; 27 (3): 477-92.
16. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. Allergy 2005; 60: 841-57.
17. Segado Soriano A, Sánchez Osuna L, Bioque Rivera JC. Enfermedad pulmonar difusa II: sarcoidosis. Alveolitos alérgica extrínseca. Neumonía organizada criptogenética. En: Soto Campos JG, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Madrid: Ergon; 2005. p. 373-85.
18. De Laurentiis G, Vitiello L, Racioppi L. CD8+ T-cell alveolitis in familial pulmonary alveolar microlitiasis. Eur Respir J 2007; 30: 165-71.
19. Huqun Izumi S, Miyazawa H et al. Mutations in the SLC34A2 Gene Are Associated with Pulmonary Alveolar Microlithiasis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 263-8.
20. Tazi A. Adult pulmonary langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir J 2006; 27: 1272-85.
21. Vasallo R, Ryu JH, Schroeder DR et al. Clinical outcomes of pulmonary langerhans' cell histiocytosis in adults. N Engl J Med 2002; 346: 484-90.
22. Sundar KM, Goselin MV, Chung HL et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Chest 2003; 123: 1673-83.
23. Grupo de Tabajo del Registro de Neuropatías Instersticiales de Neumosur (RENIA). En: López Campos JL, Rodríguez Becerra E. Incidencia de las neuropatías intersticiales en el ámbito de Neumosur. Neumosur 2002; 14 (2): 117-27.
24. Ryu JH, Moss J, Beck GJ et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 105-11.
25. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. Clin Chest Med 2004; 25 (3): 573-82.
26. Niku S, Stark P, Levin DL et al. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical, radiologic and pathologic manifestations. J Thorac Imaging 2005; 20: 98-102.
27. Johnson SJ. Lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J 2006; 27: 1056-65.

36

Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón secundarias: alveolitis alérgica extrínseca. Vasculitis

A. Falces Sierra, C. Maza Ortega

MANIFESTACIONES PULMONARES DE LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Las enfermedades del tejido conectivo son un grupo heterogéneo de enfermedades mediadas inmunológicamente con manifestaciones pulmonares que pueden preceder a las sistémicas (Tabla I). Asocian una incidencia aumentada de neumonías de la comunidad y secundarias a la inmunodepresión ocasionada por los tratamientos. Histológicamente se distinguen diferentes cuadros predominando: **afectación intersticial** (neumonía intersticial usual, neumonitis intersticial linfocítica, bronquiolitis obliterante), **vascular** (hipertensión pulmonar idiopática o enfermedad tromboembólica), **nódulos parenquimatosos**, **bronquiolitis** y **derrame pleural**.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

Es una artropatía inflamatoria simétrica de predominio en sexo femenino con abundantes manifestaciones extraarticulares entre las que se incluyen diferentes procesos pulmonares:

Pleuritis reumatoide

Es la manifestación clínica más frecuente (20% de los casos –40 al 75% en necropsias–). Predomina en varones mayores de 40 años con brotes de artropatía y en pacientes con nódulos subcutáneos. La clínica oscila desde la ausencia de síntomas hasta la típica del derrame pleural. El líquido pleural se caracteriza por ser un exudado con pH bajo y glucosa baja (Tabla II). Puede resolverse espontáneamente o persistir durante semanas evolucionando a fibrotórax o seudoquilotórax.

Nódulos necrobióticos (reumatoides)

Es la única manifestación pulmonar específica de la AR. Equivalen a los nódulos subcutáneos y son más frecuentes en varones con factor reumatoide (FR) positivo. Clínicamente son asintomáticos salvo que su ruptura produzca hemoptisis, neumotórax o derrame pleural. La TC torácica muestra nódulos de tamaño variable, únicos o múltiples, que pueden cavitarse y cambiar su localización. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con procesos malignos o infecciosos. Existe la asociación

Tabla I. Autoinmunidad en enfermedades del tejido conectivo

Artritis reumatoide	Factor reumatoide +
LES	ANA +: anti DNA doble cadena (ds) y anti Sm
Esclerodermia	Anti Scl 70 (antitopoisomerasa I, antinucleolares y anticentrómero)
Enfermedad mixta tejido conectivo	Anti RNP U_1
Síndrome de Sjögren	Anti Ro (SSA), anti La (SSB)
Polimiositis	Anti Jo-1 y anti ribonucleoproteínas

Tabla II. Diagnóstico de las manifestaciones pulmonares

Historia clínica detallada y exámenes de laboratorio con autoinmunidad que orientarán acerca del origen del cuadro

Radiología
- Rx simple de tórax: para diagnóstico sindrómico (nódulos, EPID, derrame pleural)
- TC (TACAR). Es la prueba radiológica con más sensibilidad

Broncoscopia
- **Lavado broncoalveolar (LBA):** orienta el diagnóstico en la EPID y la actividad inflamatoria de la misma:
  - *AR:* subclínica: linfocitosis, macrófagos, TNFα; sintomáticos; neutrófilos y eosinófilos
  - *LES:* asintomáticos: alveolitis de predominio linfocítico; sintomáticos: neutrófilos
  - *Esclerodermia:* neutrófilos y eosinófilos. Aumento de IL-1, IL-6 y TNFα
  - *Síndrome de Sjögren:* alveolitis linfocitaria CD8 con descenso de CD4/CD8
  - *Hemorragia pulmonar:* macrófagos con hemosiderina
  - *Toxicidad por fármacos:* CD4/CD8 disminuido. Fórmula variable
- **Biopsia transbronquial:** rentabilidad baja en las EPID. Debe considerarse en el diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares

Biopsia pulmonar: por cirugía videoasistida o por toracotomía sobre todo en EPID

Pruebas funcionales respiratorias: patrón restrictivo con disminución de la DLCO salvo en BO que presentará patrón obstructivo. Aumento de la DLCO si existe hemorragia alveolar

Toracocentesis: será imprescindible en el derrame pleural significativo para el diagnóstico diferencial del mismo:

	Artritis reumatoide	**LES**
Características del líquido	Exudado	Exudado
Células	Linfocitosis	Linfocitos y PMN
Nivel de proteínas	Alto	Alto
Nivel de LDH	Alto	Alto
pH	< 7,20*	< 7,35
Nivel de glucosa	< 20 mg/dl**	> 55 mg/dl
Otros parámetros	FR alto	FR bajo
	CH50 bajo	ANA (+)***
	ADA	CH50 bajo
		Células LE muy específicas pero poco frecuentes

**Daño en la salida del CO_2 del espacio pleural.*
***Por un defecto en el transporte de la glucosa.*
****ANA (> 1:160) es muy sugestiva de pleuritis lúpica. Los títulos de DNA de doble cadena son inespecíficos (a la inversa que en las pruebas séricas).*

entre nódulos reumatoides y neumoconiosis de varios orígenes siendo la más conocida el síndrome de Caplan (mineros del carbón).

Enfermedad pulmonar intersticial

Su frecuencia varía dependiendo del criterio diagnóstico (5% por Rx tórax hasta el 80% en biopsias pulmonares). Es más frecuente en varones, fumadores, con FR positivo y nódulos. Los patrones histológicos más frecuentes son la neumonía intersticial usual (NIU) y la neumonía intersticial no específica (NINE). Se diferencia de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) por la existencia de infiltrado linfocítico prominente e hiperplasia linfoide junto con la presencia de reacciones inflamatorias agudas, subagudas y crónicas simultáneamente en la biopsia. El TCAR es imprescindible para el diagnóstico, determinar la extensión y el seguimiento. El pronóstico es más favorable que el de la fibrosis pulmonar idiopática.

Enfermedad de la vía aérea

La afectación de la articulación cricoaritenoide puede causar dificultad inspiratoria con estridor y odinofagia. Se detecta hasta en el 50% por TC.

La afectación bronquiolar histológicamente tiene un predominio linfocítico que puede limitarse a una bronquiolitis obliterante o asociar infiltrado inflamatorio en los alveolos contiguos.

Otras complicaciones

Se pueden incluir cuadros como hipertensión pulmonar, enfermedad fibrobullosa apical si se asocia a espondilitis anquilopoyética (EA), infecciones pulmonares que son la causa de muerte del 15-19% y bronquiectasias. La toxicidad por fármacos (sobre todo por sales de oro y metotrexato) puede causar fibrosis pulmonar que mejora tras la retirada del fármaco.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Las manifestaciones pleuropulmonares son muy diversas, abarcando procesos lúpicos y complicaciones del propio curso de la enfermedad (infecciones, afectación de otros órganos con manifestaciones pulmonares, etc.).

La neumonía es la causa más común de enfermedad pulmonar en el LES y las infecciones en general la causa más frecuente de muerte.

Pleuritis lúpica

Es el proceso lúpico más frecuente (45%). Puede aparecer en fases tempranas, incluso ser la manifestación inicial. De corta duración, a veces tiene remisión espontánea pero con tendencia a la recidiva. El líquido pleural es un exudado con pH normal y glucosa normal. La presencia de células con fenómeno LE es poco frecuente pero con alto rendimiento diagnóstico. La presencia de ANA (> 1:160) es muy sugestiva de pleuritis lúpica (Tabla II).

Neumonitis lúpica aguda (NLA)

Es infrecuente y aparece en el contexto de gran actividad de la enfermedad (pericarditis, artritis, nefritis). Es la manifestación inicial del LES en el 50% de los casos, siendo más frecuente en el periodo postparto. Con microscopio electrónico e inmunofluorescencia se han objetivado depósitos de IgG, C3 y anti DNA en los septos alveolares. Clínicamente se presenta con disnea, crepitantes y fiebre con expectoración herrumbrosa con infiltrados alveolares basales. Los hallazgos son inespecíficos por lo que la broncoscopia sólo ayuda a excluir otros procesos como cuadros infecciosos, hemorragias alveolares o edema pulmonar. Evoluciona a menudo a insuficiencia respiratoria con necesidad de medidas de soporte ventilatorio. La hemorragia pulmonar puede aparecer como complicación. El pronóstico es muy malo, con mortalidad del 50%.

Enfermedad intersticial pulmonar

Se presenta como manifestación primaria o como secuela de NLA. Puede aparecer en un 15% y se asocia a enfermedad de larga evolución y a la presencia de Ac anti Ro (+). Se caracteriza por disnea progresiva durante meses o años. Los patrones histológicos más frecuentes son de neumonía intersticial usual (NIU) y neumonía intersticial no específica (NINE). Las alteraciones radiológicas y funcionales son similares a otras enfermedades intersticiales.

Hemorragia pulmonar

Se sospechará ante la aparición de anemia, hemoptisis y consolidación alveolar. Es poco frecuente pero con mortalidad del 50%. En el LBA aparecerán macrófagos cargados de hemosiderina junto con un aumento de la DLCO en las pruebas de función respiratoria.

Enfermedad vascular pulmonar

Los cuadros principales son la enfermedad tromboembólica venosa y la hipertensión pulmonar primaria.

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

Se caracteriza por un daño microvascular que produce una actividad inflamatoria y depósito de colágeno con fibrosis sobre todo a nivel de piel y de órganos internos. Es más frecuente en mujeres de edad media. El pulmón se afecta frecuentemente (en autopsias 70 a 100%) diferenciándose:

Fibrosis pulmonar

Es la manifestación más frecuente en forma de neumonía intersticial no específica (NINE) con infiltrados inflamatorios bibasales. Puede evolucionar a quistes en panal de abejas e hipertensión pulmonar. La supervivencia es mayor que la de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Hipertensión pulmonar

Puede ser primaria por proceso fibroproliferativo a nivel de los vasos o secundaria a la enfermedad intersticial. Se asocia a la variante CREST.

Otros cuadros

Neumonías por aspiración por reflujo gastroesofágico, aumento de frecuencia de adenocarcinomas y neumotórax espontáneo.

POLIMIOSITIS-DERMATOPOLIMIOSITIS

Presenta un daño en la musculatura estriada por lesión autoinmune vascular perimisial o por citotoxicidad directa de la fibra muscular pudiendo afectar también a la piel. A nivel pulmonar produce complicaciones hasta en el 50% de los casos.

Enfermedad intersticial pulmonar

Aparece entre el 5-65% según las series y precede a las manifestaciones musculares en la mitad de los casos. La neumonitis intersticial no específica y la usual son los tipos histológicos más frecuentes. No se relaciona con la intensidad de los síntomas musculares pero sí con los niveles de Ac anti Jo-1. De curso progresivo en el 60% de los casos, existen formas agudas caracterizadas por daño alveolar difuso (25%) y otras subclínicas sin sintomatología respiratoria (15%).

Otros cuadros

Pueden aparecer neumonías por aspiración por debilidad de la pared torácica, hipoventilación por disfunción de los músculos respiratorios o más raramente ser una miositis paraneoplásica de carcinoma bronquial. Más infrecuentes son la hipertensión pulmonar primaria y neumopatía intersticial secundaria a fármacos.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Exocrinopatía autoinmune caracterizada por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas con queratoconjuntivitis seca, xerostomía y poliartritis. Predomina en mujeres (9:1). Puede ser primario o asociado a otra conectivopatía (AR, LES, esclerodermia). Las manifestaciones pleuropulmonares son frecuentes (1/3 pacientes) pero es difícil determinar cuándo son debidas al propio síndrome de Sjögren o a la conectivopatía asociada.

- Enfermedad pulmonar intersticial. Es la forma de afectación más frecuente caracterizada por infiltración linfocítica, neumonía intersticial linfoide incluyendo el pseudolinfoma y linfoma pulmonar.
  El lavado broncoalveolar (LBA) muestra linfocitosis con o sin neutrofilia con descenso del cociente CD4/CD8.
- Disfonía, sequedad bucal o nasal, bronquiectasias o neumonías de repetición debido a la sequedad glandular. Otras manifestaciones son vasculitis e hipertensión pulmonar.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Es muy frecuente su asociación con enfermedad pulmonar (80%), predominando la enfermedad intersticial pulmonar y la hipertensión pulmonar. La pleuritis se presenta hasta en 1/3 de los pacientes y también son frecuentes las neumonías por aspiración y la hipertensión pulmonar.

Diagnóstico

El diagnóstico puede ser complejo por la variabilidad de cuadros clínicos, porque puede ser la primera manifestación de la conectivopatía y porque las pruebas diagnósticas sirven en muchas ocasiones sólo para descartar otros procesos (Tabla II).

En la EPID la prueba radiológica más sensible es el TCAR. El lavado broncoalveolar (LBA) puede orientar el diagnóstico y determina la actividad inflamatoria de la misma. La biopsia transbronquial tiene en general baja rentabilidad por lo que la biopsia pulmonar por cirugía videoasistida o por toracotomía suele ser necesaria para el diagnóstico de certeza. La realización de esta última podría retrasarse si hubiese buena respuesta al tratamiento y estabilidad clínico-radiológica.

En las **pruebas funcionales respiratorias** un patrón restrictivo con disminución de la DLCO será la forma de presentación más frecuente salvo en bronquiolitis obliterante que será un patrón obstructivo. Un aumento de la DLCO aparecerá si existe hemorragia alveolar.

La **toracocentesis** diagnóstica será imprescindible ante un derrame pleural significativo.

La variabilidad de manifestaciones clínicas obligará a utilizar los medios diagnósticos adecuados para cada patología.

Tratamiento

En el tratamiento consideraremos:

- **Medidas generales.** Se corregirán las complicaciones derivadas del proceso de base, como hipoxemia, cor pulmonale, etc., incluso con medidas de soporte vital en los casos más graves (neumonitis lúpica).

  El tratamiento de la **EPID** será similar al de las neumopatías intersticiales difusas primarias con algunas variantes como en la esclerosis sistémica. Los corticoides son la base del mismo junto con azatioprina y ciclofosfamida si no hay buena respuesta (Tabla III).

  Existen otros tratamientos para las enfermedades reumatológicas, como los anticuerpos anti TNFα y el micofenolato de mofetilo, que parecen tener utilidad en el tratamiento de la EPID, pero faltan estudios controlados que lo confirmen.

  En la **neumonitis lúpica** la dosis de prednisona será de 1-2 mg/kg/día en bolos. Existen otras medidas inmunomoduladoras, como la ciclofosfamida, plasmaféresis, o gammaglobulina i.v. pero eficacia discutible.

  La **hemorragia pulmonar** se tratará con corticoides a altas dosis con ciclofosfamida i.v. y plasmaféresis.

  En la **esclerosis sistémica** se recomienda corticoides orales a 10 mg/día junto con ciclofosfamida oral o en bolo i.v. mensual. Por el alto riesgo de infección por *Pneumocystis jiroveci* se recomienda la asociación de trimetoprim-

Tabla III. Tratamiento de la enfermedad intersticial

Glucocorticoides (prednisona o su equivalente)
- 0,5-1 mg/kg/día, vía oral, durante 4 a 6 semanas con posterior reducción
- 0,25 mg/kg/día durante 8 semanas
- Reducir hasta 0,125 mg/kg de peso/día

Azatioprina
- 2 mg/kg/día, vía oral (máximo 150 mg)
- Dosis inicial 50 mg/día, aumentando dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas

Ciclofosfamida
- Oral: 2 mg/kg/día. Dosis máxima: 150 mg/día
- Dosis inicial: 25-50 mg/día e incrementar la dosis 25-50 mg cada 1-2 semanas
- Intravenosa: 600 mg/m^2/mes

Tratamientos complementarios
- Asociar TMP/SMF (160/800) 3 veces en semana si inmunosupresión > 8 semanas
- Calcio, vitamina D y bifosfonatos para prevención de osteoporosis

sulfametoxazol (160/800) tres veces en semana. Algunos autores hacen la misma recomendación para las conectivopatías con tratamiento inmunosupresor crónico mayor de 8 semanas.

En caso de EPID evolucionada se podrá valorar el trasplante pulmonar pero es algo infrecuente ya que el pronóstico es mejor que el de la FPI.

- En el **derrame pleural** de origen lúpico se usarán inicialmente los AINES y, si no hay buena evolución, los corticoides. En la AR se utilizarán los corticoides orales y los inductores de la remisión.
- La enfermedad vascular y las complicaciones pulmonares (neumonías, neumotórax, hipoventilación) tendrán cada una su tratamiento específico.

VASCULITIS PULMONARES

Las enfermedades denominadas vasculitis engloban un grupo heterogéneo de procesos que tienen como sustrato común la presencia de inflamación de los vasos sanguíneos, asociado a necrosis de la pared vascular, determinando la aparición de sintomatología general y el desarrollo de manifestaciones orgánicas locales como consecuencia de la isquemia por oclusión de los vasos. Su etiología es desconocida, y no existe un consenso para la clasificación, siendo la más habitual la de Chapel Hill, que hace referencia al tamaño del vaso afecto (Tabla IV).

Existen algunas vasculitis que afectan al pulmón de forma constante (granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, granulomatosis de Churg Strauss, granulomatosis sarcoidea necrosante) y otras en las que la afección pulmonar no es constante ni frecuente (periarteritis nodosa, enfermedad de Behçet, arteritis de la temporal, arteritis de Takayasu, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial).

Tabla IV. Clasificación de las vasculitis primarias

Vasos grandes (aorta y sus ramas principales)
- Arteritis de células gigantes (temporal)
- Arteritis de Takayasu

Vasos de mediano calibre (arterias viscerales principales)
- Poliarteritis nodosa clásica (PAN)
- Enfermedad de Kawasaki

Vasos pequeños (vénulas, capilares y arteriolas)
- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Poliangeítis microscópica
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Vasculitis crioglobulinémica esencial
- Vasculitis leucocitoclástica cutánea

Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa necrosante, de etiología desconocida que pertenece al grupo de las vasculitis de pequeño vaso. Clínicamente se caracteriza por la afectación del tracto respiratorio superior e inferior y glomérulos renales. Se trata de una enfermedad poco común que suele afectar con mayor frecuencia a los varones con una media de edad de 45 años, aunque se han descrito casos tanto en ancianos como en niños. Es una enfermedad severa, incluso fatal si no se trata. Sin embargo, los tratamientos disponibles actualmente pueden controlar la evolución e incluso curarla en muchos casos, aunque las recaídas son frecuentes.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad consisten en la afección de la vía respiratoria superior (sinusitis, rinitis y otitis media; en ocasiones, destrucción del septo nasal con "deformación en silla de montar"), en más del 90% de los pacientes, asociándose a un cuadro general de astenia, anorexia y pérdida de peso. En el parénquima pulmonar se observan nódulos con elevada tendencia a la cavitación en un 85% de los pacientes y sus manifestaciones son tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis que puede llegar a ser masiva. La afectación renal no es precoz pero ocurre en más de un 80% de los casos, con proteinuria y hematuria, con rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal si no es tratada a tiempo. En un 50% de los casos se ven afectados piel y/o mucosas, siendo la manifestación más frecuente la púrpura localizada en extremidades inferiores. Menos

Tabla V. Criterios diagnósticos de la ARA (*American College of Rheumatology*)

Granulomatosis de Wegener	Granulomatosis de Churg-Strauss
• Sedimento urinario alterado (cilindros hemáticos o > 5 hematíes/campo)	• Asma
• Alteraciones en la radiografía de tórax (nódulos cavitados o infiltrados)	• Eosinofilia en sangre periférica > 10%
• Úlceras orales o secreciones nasales	• Mono o polineuropatía
• Inflamación granulomatosa en la biopsia	• Infiltrados migratorios en la radiografía
	• Anormalidad de senos paranasales
	• Biopsia con eosinofilia extravascular y vasculitis
La presencia de 2 o más criterios: sensibilidad del 85%, especificidad del 92%.	*La presencia de cuatro o más criterios: sensibilidad del 85%, especificidad del 99%.*

frecuente son las afectaciones articular, ocular, cardiaca y la neurológica.

El diagnóstico se establece por la presencia de la clínica antes mencionada, la analítica, siendo el dato más importante la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA), relacionado habitualmente con positividad para PR3. Este hallazgo tiene una especificidad según algunas series del 95% y una sensibilidad del 73%. Sirve tanto para el diagnóstico como para una monitorización de la actividad de la enfermedad. Asimismo existen hallazgos inespecíficos (leucocitosis, elevación de VSG y anemia hemolítica). La biopsia del parénquima pulmonar es la que permite identificar con mayor seguridad las lesiones anatomopatológicas características de la enfermedad, siendo más rentable la biopsia pulmonar abierta. Una clínica compatible junto con la presencia de c-ANCA nos permite iniciar el tratamiento aun en ausencia de datos concluyentes en la biopsia pulmonar, que en muchas ocasiones es inespecífica.

Los criterios diagnósticos fueron establecidos por la ARA (*American College of Reumatology*) y se exponen en la Tabla V.

El tratamiento se basa en la administración de inmunosupresores y antiinflamatorios esteroideos, en dos etapas:

- **Fase activa de la enfermedad.** Ciclofosfamida 2 mg/kg/día (200 mg día máximo) + prednisona 0,5-1 mg/kg/día (80 mg día máximo), reduciendo estos últimos semanalmente hasta retirar en 8-12 meses. Tras 3-6 meses de la inducción de la remisión la ciclofosfamida se debe cambiar por un inmunosupresor menos tóxico, como metotrexato o azatioprina.
- **Fase de mantenimiento.** Azatioprina (2 mg/kg/día) o metotrexato (0,3 mg/kg/semana), manteniéndolo al menos durante 12-24 meses tras la remisión.

Durante el tratamiento se debe considerar la profilaxis para *P. jiroveci* con trimetoprim sulfametoxazol 160/800 por vía oral 3 veces en semana, prevención de osteoporosis (calcio, vitamina D, bifosfonatos) y protección gástrica.

La supervivencia a 5 años es aproximadamente del 80%, obteniéndose la remisión en más del 75% de los pacientes. La causa más frecuente de muerte es la afectación renal.

Poliangitis microscópica

Es considerada por muchos autores como parte del espectro clínico de la granulomatosis de Wegener. Clínicamente se diferencia en que la afectación de la vía aérea superior es menos frecuente y en que puede afectar sólo al riñón. Es frecuente la afectación abdominal y la presencia de púrpura. Al igual que el Wegener, se asocia con ANCA, pero con patrón perinuclear (p-ANCA). No suelen formarse granulomas. El tratamiento de ambas entidades es similar.

Granulomatosis de Churg-Strauss

Es una vasculitis de arterias de pequeño y mediano calibre, con granulomatosis vascular y extravascular. Afecta predominantemente al pulmón y a la piel, pero puede ser generalizada. Suele aparecer

entre la 3ª y 4ª décadas de la vida, por igual en ambos sexos. La clínica se desarrolla en 3 fases:

- **Fase prodrómica:** asma (95%), siendo ésta de difícil control, enfermedad atópica y rinitis alérgica.
- **Fase eosinofílica:** aumento de eosinófilos en sangre periférica e infiltración de múltiples órganos, especialmente el pulmón y el tracto gastrointestinal (gastritis eosinofílica).
- **Fase vasculítica:** acompañada de síntomas constitucionales inespecíficos (fiebre, malestar general, astenia, pérdida de peso). Se afecta el sistema nervioso, normalmente en forma de mononeuritis múltiple (75%). La afectación renal es rara.

Los test de *laboratorio* son similares a los de la granulomatosis de Wegener, destacando la eosinofilia periférica y la presencia de ANCA, pero con un patrón perinuclear (p-ANCA).

Las manifestaciones radiológicas son muy diversas. Suelen aparecer infiltrados parcheados cambiantes y nódulos múltiples, que no se suelen cavitar. En el 30% de las ocasiones aparece derrame pleural, que es un exudado rico en eosinófilos.

Los criterios diagnósticos de la ARA se detallan en la Tabla V.

El *tratamiento* se hace con prednisona a dosis de 0,5-1,5 mg/kg al día durante 6-12 semanas o hasta la desaparición completa de la enfermedad. Posteriormente se reducen de forma muy lenta por lo menos durante un año. Si no hay respuesta, se pueden asociar inmunosupresores, como la azatioprina o ciclofosfamida a la misma dosis que en la enfermedad de Wegener. El *pronóstico* es muy bueno, con una tasa de supervivencia de más del 70% a los 5 años.

Granulomatosis sarcoidea necrotizante

Es una enfermedad muy rara, considerada una variante de la sarcoidosis clásica, que cursa con vasculitis muy llamativa. La *radiografía de tórax* suele presentar múltiples nódulos, que pueden cavitarse, y adenopatías hiliares. En ocasiones puede verse una masa solitaria imitando un carcinoma o existir un derrame pleural. El curso de esta enfermedad es benigno. Tras *terapia* con corticoides y a veces de forma espontánea, mejora la imagen radiológica, siendo rara la recaída a diferencia de otras vasculitis.

Neumonitis por hipersensibilidad

Etiología y epidemiología

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) o alveolitis alérgica extrínseca (AAE) es una enfermedad pulmonar de base inmunológica producida por una amplia variedad de antígenos que llegan al pulmón por vía inhalatoria, particularmente antígenos orgánicos y, excepcionalmente, inorgánicos (isocianatos, algunos metales) de procedencia muy diversa. Se han descrito más de 300 antígenos diferentes causantes de NH, siendo tres los orígenes principales de las fuentes antigénicas:

- Material orgánico humedecido: hierba segada, grano y forraje para el ganado (pulmón del granjero). Serrín de madera, bagazo de la caña de azúcar (bagazosis), destilerías de malta y cebada, esparto almacenado tras ser pasado por agua (estipatosis), corcho enmohecido (suberosis) y un largo etc.
- Material orgánico procedente de orina y plumas de aves, principalmente de palomas, pero también de periquitos y pavos (pulmón del cuidador de aves).
- Sistemas de acondicionamiento de aire contaminados con hongos, actinomicetos, bacterias o amebas (pulmón de los acondicionadores de aire).

La incidencia y prevalecía de la NH depende de muchos condicionantes: estación del año, condiciones geográficas, proximidad a ciertas industrias y otros, si bien es la frecuencia e intensidad de la exposición lo que determina el grado de enfermedad de los individuos. La NH es de difícil diagnóstico, pudiéndose confundir con infección viral o asma. El pulmón de granjero y el del cuidador de aves son probablemente las dos variedades de NH más conocidas en todo el mundo; en España la AAE más prevalente es la inducida por esparto o estipatosis.

Clínica

De forma clásica se admite que la enfermedad se puede presentar en tres formas: aguda, sub-

aguda y crónica en relación con la intensidad y frecuencia de exposición al agente causal.

- **Forma aguda.** Se produce tras inhalación esporádica pero intensa del antígeno. Los síntomas se producen al cabo de 4-6 horas de la inhalación y desaparecen en un periodo de 12 horas o en pocos días, si cesa la exposición, con recurrencias tras la reexposición. Los síntomas más comunes son malestar general, tos seca, disnea de grado variable sin sibilancias, fiebre que en algunos casos puede llegar a ser elevada, escalofríos y dolor torácico.
- **Forma subaguda.** Ocurre tras inhalación prolongada pero no masiva del agente causal. La clínica es mas insidiosa, cursando con malestar general, astenia, pérdida de peso, tos seca (a veces también productiva), disnea, que puede llegar a ser severa e incluso requerir hospitalización. En la radiografía se aprecia la formación de granulomas.
- **Forma crónica.** Tanto las formas agudas como las subagudas pueden evolucionar en un porcentaje variable a la forma crónica si el paciente sigue teniendo contacto con el antígeno. Se caracteriza por una historia, en ausencia de episodios agudos, de tos, disnea, fatiga y pérdida de peso. En esta fase, se produce una fibrosis indistinguible de otras formas de fibrosis pulmonar. Esta forma de presentación puede evolucionar desfavorablemente llegando a precisar tratamiento con oxígeno, producir hipertensión pulmonar y fallecimiento del paciente por fallo respiratorio. Es este estadio la retirada de la exposición del agente causante sólo producirá una discreta mejoría sintomática.

Diagnóstico

El primer paso para hacer un correcto diagnóstico de NH será la sospecha clínica, con cuadros repetidos de síntomas respiratorios que se acompañan de afectación sistémica, con una historia de exposición.

Exploraciones complementarias

- **Radiología.** La radiología de tórax es insignificante en un gran porcentaje de los casos, siendo más sensible la TACAR. En la forma aguda de la enfermedad se observan opacidades en vidrio deslustrado y un patrón alveolar con infiltrados micronodulares difusos. En las etapas subagudas lo más típico es la presencia de nódulos centrolobulillares y el patrón en mosaico. La fase crónica se caracteriza por un patrón fibroso y pérdida de volumen con imagen en "panal de abeja". Los hallazgos son mas evidentes en campos superiores, a diferencia de lo que ocurre en la fibrosis pulmonar idiopática.
- **Lavado broncoalveolar (LBA).** Es la herramienta más útil para el diagnóstico y manejo de la NH, con la búsqueda de marcadores relacionados con la actividad de la enfermedad. El perfil citológico consiste en un aumento del recuento total de células con un incremento llamativo de linfocitos (> 20%), siendo inespecífico pero de gran utilidad, ya que es infrecuente entre las entidades con las que se establece el diagnóstico diferencial. El cociente CD4+/CD8+ es inferior a 1, más bajo que en sujetos normales. El fenotipo característico es el CD3+/CD8+/CD56+/CD57+/CD10-.
- **Biopsia pulmonar.** Entre los hallazgos más frecuentes nos encontramos con granulomas no caseificantes mal definidos y de pequeño tamaño, infiltrados parcheados mononucleares en paredes alveolares e histiocitos grandes con citoplasma espumoso.
- **Función pulmonar.** Lo más habitual es un déficit restrictivo y una disminución de la DLCO, aunque en pacientes con la enfermedad muy avanzada podemos encontrar un patrón obstructivo. En un 70% de los pacientes puede existir hiperreactividad bronquial.
- **Inmunología.** La presencia de precipitinas habitualmente de tipo IgG indica que existe una exposición al antígeno, siendo una prueba sensible pero no específica.
- **Provocación bronquial específica.** De utilidad limitada debido a la falta de estandarización y dificultad de interpretar los resultados. Éstas deben realizarse bajo riguroso control, siendo preferible y más segura la provocación natu-

Tabla VI. Criterios diagnósticos de las alveolitis alérgica extrínseca

Criterios mayores
• Síntomas compatibles
• Evidencia de exposición antigénica apropiada (por historia, precipitinas)
• Hallazgos radiológicos compatibles
• Linfocitosis en el LBA
• Cambios patológicos compatibles
• Provocación bronquial específica positiva
Criterios menores
• Presencia de crepitantes en bases
• Disminución de la capacidad de difusión
• Hipoxemia arterial en reposo o tras ejercicio

ral en el ambiente sospechoso frente a la provocación en el laboratorio, donde se realiza la nebulización y la inhalación del extracto antigénico previo registro de la situación basal. Para determinar la respuesta respiratoria, se considerará una disminución de la FVC y del FEV1 igual o mayor al 15% de los valores basales, un incremento de la frecuencia respiratoria superior al 30% y presencia de estertores crepitantes y aparición de tos y disnea. Para determinar la respuesta sistémica se considerará una elevación de la temperatura igual o superior a 38 °C; un incremento de la frecuencia cardiaca superior al 30% y la aparición de síntomas sistémicos: artromialgias, escalofríos, quebrantamiento general. Se considera que ha aparecido una respuesta inicialmente positiva cuando al menos dos parámetros respiratorios y otros dos parámetros sistémicos han resultado positivos.

No hay ningún dato clínico o de laboratorio preciso en el NH, por lo que es necesario reunir una serie de datos para poder hacer un diagnóstico definitivo. La combinación de esta serie de datos nos lleva a contar con criterios diagnósticos que, si bien no son patognomónicos, la pueden sugerir. Schuyler y Cormier propusieron seis criterios mayores y tres menores de los que se precisan cuatro y dos, respectivamente, para confirmar la enfermedad (Tabla VI).

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico de la enfermedad es bueno si se reconoce en un estadio temprano y se elimina la exposición antigénica antes del desarrollo de lesiones radiológicas o limitación funcional. Una exposición prolongada de baja intensidad tiene peor pronóstico que la intermitente.

Medidas preventivas

La profilaxis es fundamental con evitación de la exposición antigénica siempre que ésta sea posible. La NH es considerada una enfermedad profesional en España, siendo importante la educación del personal, información y adopción de las medidas necesarias para minimizar la inhalación (filtros, mascarillas, sistemas de ventilación adecuados). Suele ser suficiente en la forma aguda de la enfermedad, aunque si existen síntomas importantes se debe instaurar un tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico

Para la forma subaguda y crónica. Los corticoides orales aceleran la mejoría pero no suelen ser necesarios tratamientos prolongados. Se inicia con dosis única de prednisona 0,5-1 mg/kg/día (60 mg máximo), que se mantiene durante 1-2 semanas y se baja de forma progresiva en 2-4 semanas hasta permanecer con 20 mg, que se mantendrán 2-3 meses.

Algunos autores han encontrado mejoría sintomática con el uso de corticoesteroides inhalados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Rodríguez E. Trastornos pulmonares por enfermedades sistémicas. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldas J, eds. Medicina Respiratoria. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 1181-92.
2. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a trastornos del tejido conectivo. En: Ancochea Bermúdez J, De Miguel Díez J, eds. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Monografías Neumomadrid. Vol. XII. Madrid: Ergon; 2008. p. 61-74.
3. Strange C, Highland KB. Intersticial lung disease in the patient who has connective tissue disease. Clin Chest Med 2004; 25 (3): 549-59.
4. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the reumatic diseases. Semin Respir Care Med 2007; 28: 369-78.

5. Vasallo R, Thomas CF. Advances in the treatment of rheumatic intersticial lung diseases. Curr Opin Rheumatol 2004; 16 (3): 186-91.
6. Fernández Fabrellas E, Cervera Juan A, Roselló E. Fibrosis pulmonar en colagenosis. En: Villasante C, ed. Enfermedades Respiratorias. Vol. II. Madrid: Grupo Aula Médica; 2002. p. 591-8.
7. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003; 39: 580-600.
8. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Intersticial lung diseases in collagen vascular diseases. Eur Respir J 2001; 18 (Suppl 32): 69S-80S.
9. Varga J. Prognosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). En: Rose BD, ed. Uptodate Walthman MA. 2008.
10. Tanoue LT. Manifestaciones pulmonares de las colagenopatías vasculares. En: Fishman AP et al, eds. Fishman. Manual de enfermedades pulmonares. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2004. p. 426-44.
11. King TE Jr. Enfermedades pulmonares intersticiales. En: Kasper DL et al., eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. México: McGraw Hill-Interamericana; 2006. p. 1717-24.
12. Lobo Beristain JL, Tomás López L, Zorrilla Lorenzo V, Egea Santaolalla C. Vasculitis y hemorragias pulmonares. En: Carlos Villasante, ed. Enfermedades respiratorias. Madrid: Aula Médica; 2002. p. 549-58.
13. Langford CA. Pulmonary Vasculitis. Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine 2004; 25 (5): 451-3.
14. Frankel SK et al. Update in the Diagnosis and Management of Pulmonary Vasculitis. Chest 2006; 129: 452-65.
15. Manganelli P et al. Respiratory system involvement in systemic vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (2 Suppl 41): S48-59.
16. Burns A. Pulmonary vasculitis. Thorax 1998; 53: 220-7.
17. Lee RW, D'Cruz DP. Novel therapies for anti-neutrophil cytopasmic antibody-asssociated vasculitis. Drugs 2008; 68 (6): 747-70.
18. Roca Torrent J, Ruiz Manzano J. Enfermedades vasculares del pulmón. En: Farreras, Rozman, eds. Medicina Interna. Madrid: Mosby-Doyma; 1995. p. 826-35.
19. Almonacid Sánchez C. Alveolitis alérgica extrínseca. En: Villasante C, ed. Enfermedades respiratorias. Madrid: Aula Médica; 2002. p. 971-80.
20. Mohr LC. Hypersensivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 401.
21. Selman M. Hypersensivity pneumonitis. En: King TE, Schwarz MI, eds. Interstitial Lung disease, 4th ed. 2003. p. 452.
22. Agostini C et al. New aspects of hypersensivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 378.
23. Salvaggio JE. Extrinsic allergic alveolitis (Hypersensitivity pneumonitis). Clin Exper Allergy 1997; 27: 18-25.

37

Bronquiolitis

R. Ayerbe García

INTRODUCCIÓN

Bronquiolitis es un término genérico que incluye enfermedades inflamatorias de la pequeña vía aérea de calibre inferior a 2 mm afectando, en ocasiones, también al estroma del tejido conectivo integrante del parénquima pulmonar que las rodea[1,3]. Generalmente es consecuencia de la inflamación del epitelio bronquiolar y del proceso reparativo acompañante que lleva a fibrosis, estenosis, obstrucción e incluso proliferación del tejido de granulación en las vías aéreas periféricas[2]. La bronquiolitis es una lesión pulmonar frecuente pero que raramente determina síntomas clínicos. Es, por tanto, muy inespecífica[4], de forma que podemos encontrar lesión bronquiolar en entidades tan diversas como infecciones, reacciones a fármacos, trasplante de órganos, enfermedades del tejido conectivo, exposición a humos y gases tóxicos, además de las formas idiopáticas. La presencia de bronquiolitis en una biopsia puede representar una enfermedad primaria o simplemente un fenómeno secundario en el contexto de otro proceso. Así, el término "bronquiolitis", al englobar muy diferentes patologías, induce a gran confusión, mezclándose en numerosas ocasiones conceptos histológicos con conceptos clínicos y conceptos funcionales.

ANATOMÍA DE LAS VÍAS AÉREAS PERIFÉRICAS

Las vías aéreas más distales son los bronquiolos, vías aéreas de menos de 2 mm de diámetro que no tienen cartílago en su pared y que se dividen en los bronquiolos terminales y los bronquiolos respiratorios. Los bronquiolos terminales son puramente vía aérea de conducción, tienen una longitud entre 0,8 y 2,5 mm y un diámetro luminal constante de 0,6 mm. Los bronquiolos respiratorios contienen alvéolos en sus paredes, pasando de simple conducción a participar en el intercambio gaseoso y su diámetro es siempre de 0,5 mm o menor. El acino o lóbulo pulmonar primario es la unidad básica del intercambio gaseoso y está formado por un bronquiolo terminal y de 2 a 5 generaciones de bronquiolos respiratorios, que a su vez se abren a los ductus y sacos alveolares. La unión de varios acini (aproximadamente 12) constituye un lóbulo pulmonar secundario que es la unidad pulmonar más pequeña separada por septos de tejido conectivo[1,4]. La identificación de este lóbulo pulmonar secundario es fundamental para reconocer las alteraciones anatómicas y radiológicas propias de las bronquiolitis. Tiene forma poliédrica, mide alrededor de 1 a 2,5 cm de diámetro y su parte central está ocupada por el bronquiolo terminal acompañado por la arteriola pulmonar (haz broncovascular) mientras que en la periferia se reconocen venas y linfáticos. En las enfermedades bronquiolares se pueden afectar todas las vías aéreas periféricas o parte de ellas y también los otros constituyentes que forman el intersticio del parénquima pulmonar. La distribu-

ción parcheada y centroacinar de las lesiones en las muestras histológicas es de ayuda importante para diferenciarlas de otras formas de afectación difusa del pulmón[4].

CLASIFICACIÓN DE LAS BRONQUIOLITIS

La confusión que existe en el tema de las bronquiolitis se refleja en las diferentes clasificaciones disponibles en la práctica clínica. De todas ellas se derivan problemas conceptuales porque algunos términos se refieren a patrones de reacción histológica asociados con la bronquiolitis mientras que otros se refieren a síndromes clínicos. Además, el mismo término ha sido utilizado por diferentes autores para referirse a cosas distintas; es lo que ha ocurrido con la *bronquiolitis obliterante* y la *bronquiolitis obliterante con neumonía organizada* (BONO) que, aunque con nombres similares y algunas características anatomopatológicas compartidas, tienen características radiológicas y clínicas muy diferentes. Por otra parte hay que añadir que, generalmente, los patrones histopatológicos de bronquiolitis son totalmente inespecíficos y se pueden ver en un amplio espectro de enfermedades[1,3] y, también, una misma enfermedad puede asociarse con distintos patrones de bronquiolitis (p. ej., la bronquiolitis asociada con enfermedad reumatoide puede tratarse histológicamente de una bronquiolitis obliterante, una bronquiolitis folicular o una BONO/neumonía organizada, cada una de las cuales se asocia con unos elementos clínicos y radiológicos diferentes). Por todo ello, difícilmente podemos establecer una sola clasificación que abarque por completo las bronquiolitis.

La **clasificación clínica** se basa en las distintas etiologías. Es útil para recordar al médico cuándo debe considerar esta posibilidad diagnóstica en presencia de determinados antecedentes, en el curso de otras enfermedades o ante la presencia de algunos signos y síntomas respiratorios compatibles (Tabla I).

La **clasificación histológica** ha sido la más utilizada en los últimos años por dos razones:

1. Los patrones histológicos de las bronquiolitis suelen mostrar una correlación mejor con la clínica y la radiología de la enfermedad que las distintas etiologías.

Tabla I. Clasificación clínica de la bronquiolitis

Enfermedad por inhalación
• Humos tóxicos
• Gases irritantes
• Polvos minerales
• Agentes aromatizantes volátiles
Infecciones
Reacciones inducidas por fármacos
Idiopática
• Sin enfermedad asociada
– Bronquiolitis criptogenética
– Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (RB-ILD)
– Neumonía organizada criptogenética
• Asociada a otra enfermedad
– Trasplante de órganos
– Enfermedad del tejido conectivo (primaria o reacción a fármacos)
– Fibrosis pulmonar idiopática
– Neumonitis por hipersensibilidad
– Neumonía eosinófila crónica
– Cirrosis biliar primaria
– Colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn
– Vasculitis (enfermedad de Wegener)
– Neumonitis por irradiación
– Neumonitis por aspiración
– Tiroiditis crónica
– Síndrome del distrés respiratorio del adulto
– Panbronquiolitis difusa

Modificada de la referencia 5.

2. La clasificación histológica muestra una mejor correlación con la historia natural de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento. Esta clasificación distingue básicamente 2 tipos de bronquiolitis[5]:
   - La *bronquiolitis constrictiva (obliterativa).*
   - La *bronquiolitis proliferativa (neumonía organizada)*.

En la *bronquiolitis constrictiva* (BC *vs.* BO) existe una fibrosis peribronquiolar, la lesión se inicia en el epitelio y se centra en la pared membranosa de los bronquiolos con la consiguiente estenosis o incluso obstrucción completa de la luz, sin

Tabla II. Enfermedades asociadas a bronquiolitis constrictiva

Receptores de trasplantes
• Trasplante de médula ósea
• Trasplantes cardiopulmonares/pulmonares
Enfermedades del tejido conectivo
• Artritis reumatoide
• Esclerodermia
• Lupus eritematoso sistémico
• Síndrome de Sjögren
Postinfecciosa
• Víricas (adenovirus, influenza, parainfluenza, VSR)
• *Mycoplasma pneumoniae*
Inhalación tóxica
• Dióxido de nitrógeno
• Dióxido de sulfúrico
• Amoniaco
• Cloro
• Fosgeno
Fármacos
• Penicilamina
• Compuestos de oro
Colitis ulcerosa
Síndrome de Stevens-Johnson
Idiopático

Modificada de referencia 1.

proliferación del tejido endoluminal. Estas lesiones no afectan al resto del acino y al tejido conectivo del lobulillo pulmonar secundario. Se caracteriza por la existencia de infiltrados celulares alrededor de la vía aérea pequeña, hiperplasia del músculo liso, bronquiolectasias y fibrosis total del bronquiolo. Los posibles casos de BC se resumen en la Tabla II. Desde el punto de vista clínico se observa un patrón obstructivo progresivo, con radiología variable, incluso normal. Se distinguen cuatro tipos de BC:

- **Bronquiolitis celular,** predomina la infiltración celular (aguda o crónica) y tiene poca repercusión clínica.
- **Bronquiolitis folicular,** con folículos linfáticos hiperplásicos con centros germinales de distribución bronquiolocéntrica. Se observa en pacientes con enfermedades infecciosas/inflamatorias crónicas de la vía aérea, como fibrosis quística y/o bronquiectasias, en enfermedades autoinmunes, pacientes inmunodeprimidos y alveolitis por hipersensibilidad. Es generalmente un hallazgo histológico en un paciente oligosintomático.
- **Panbronquiolitis difusa,** en la que destaca una infiltración por células inflamatorias de toda la pared del bronquio con acúmulo de macrófagos espumosos en el interior de las vías aéreas periféricas y de los alvéolos.
- **Bronquiolitis respiratoria (del fumador),** en la que existe una respuesta inflamatoria característica en el interior y alrededor de los bronquiolos respiratorios y que afecta a los ductus alveolares y a los alvéolos. La luz de todas las vías aéreas están llenas de macrófagos pigmentados.

La *neumonía organizada* (NO) se caracteriza por la existencia de exudado organizado en el interior de las vías aéreas periféricas sin alteración de la pared bronquiolar. Existe ocupación parcheada de los espacios aéreos por masas polipoideas de tejido conectivo organizado en bronquiolos, ductus alveolares y alveolos. Esta presencia de yemas intraluminales de tejido conectivo en los espacios aéreos más distales se denomina *neumonía organizada*, conocida también como BONO. Múltiples enfermedades pueden tener afectación pulmonar en forma de NO (Tabla III). La expresión clínica de la NO es muy diferente a la de la BC, asociándose generalmente a opacidades alveolares difusas en la radiografía de tórax y a una alteración ventilatoria restrictiva en las pruebas de función pulmonar.

La **clasificación radiológica** es de gran utilidad para el clínico ya que le permite identificar la bronquiolitis con técnicas no invasivas. En condiciones normales la tomografía axial computarizada de tórax con cortes finos (0,63 a 1,25 mm) (TACAR) no permite ver los bronquiolos (estructuras de un diámetro < 2 mm), pero la inflamación, fibrosis, dilatación y la ocupación intraluminal y peribronquiolar engruesan sus paredes haciéndolos visibles en la TACAR. Las cuatro imágenes típicas se resu-

men en la Tabla IV. No obstante, así como existe una buena correlación con la histología, ésta no es tan buena con la clínica ya que, como ya se ha comentado con anterioridad, con frecuencia un tipo histológico de bronquiolitis es el resultado de diferentes etiologías y una misma etiología puede tener distintas expresiones anatomopatológicas[2].

De todo lo dicho se concluye que no existe una clasificación ideal para el uso del clínico que aúne toda la información. Por ello, la clasificación propuesta por Myers y Colby[6], modificada por Ruy et al.[1,3], es la que parece más práctica (Tabla V). Distingue básicamente tres grupos de bronquiolitis:

1. Los trastornos bronquiolares primarios.
2. Las bronquiolitis asociadas a enfermedades del parénquima.
3. La afectación bronquiolar en las enfermedades de las vías aéreas grandes.

Así pues, basándonos en la última clasificación pero sin olvidar todas las demás, probablemente lo fundamental para un clínico sea sospechar el diagnóstico en base a la clasificación clínica, reconocer los cuatro patrones radiológicos característicos en la TACAR y saber distinguir la fisiopatología, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento de la bronquiolitis primaria de aquella que acompaña a la patología pulmonar parenquimatosa[2,3].

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE LAS BRONQUIOLITIS

Las características radiológicas de las bronquiolitis son muy variables y se relacionan con la extensión de la afectación, la cronicidad del trastorno y la presencia o ausencia de alteración parenquimatosa subyacente. Con frecuencia y, sobre todo, al principio del proceso, aunque exista lesión histológica subclínica, la **radiografía de tórax** (Rxt) suele ser normal. En fases más avanzadas los patrones radiológicos a tener en cuenta serán:

- **Hiperinsuflación:** cuando se ha comparado el grado de variabilidad interobservador e intraobservador en la interpretación en una Rxt, de los distintos datos de bronquiolitis el hallazgo de hiperinsuflación ha sido el más reproducible[7].
- **Atenuación periférica de las marcas vasculares:** en relación con la reducción del calibre

Tabla III. Enfermedades asociadas a neumonía organizada

Idiopática (neumonía organizada criptogenética –NOC–)
Daño alveolar difuso/síndrome de distrés respiratorio del adulto
Neumonitis por hipersensibilidad
Neumonía eosinófila crónica
Enfermedades del tejido conectivo • Espondilitis anquilopoyética • Enfermedad de Behçet • Crioglobulinemia mixta esencial • Poliarteritis nodosa • Polimiositis/dermatomiositis • Artritis reumatoide • Esclerodermia • Síndrome de Sjögren • Lupus eritematoso sistémico
Infecciones • Infecciones por virus (herpes, adenovirus, influenza, VIH) • Infecciones por bacterias (*Nocardia asteroides, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*) • Infecciones por protozoos (*Plasmodium vivax, Pneumocystis carinii*) • Infecciones por hongos (*Aspergillus*)
Reacciones a fármacos
Etiología inhalatoria (aerografía textil, polvo de *Penicillium*, humo incendios)
Irradiación pulmonar (cáncer de mama)
Tiroiditis crónica
Colitis ulcerosa
Aspiración de contenido gástrico
Neoplasia y síndrome mieloproliferativo
Trasplante (de médula ósea, renal, pulmonar/rechazo)
Granulomatosis de Wegener
Neumonitis obstructiva
Fallo renal y cardiaco crónico
Síndrome de inmunodeficiencia común variable
Crioglobulinemia mixta esencial

Modificada de referencia 1.

Tabla IV. Clasificación radiológica de la bronquiolitis[2]

Patrón predominante en TACAR	Patrón histológico	Enfermedad(es) tipo(s)
Nódulos y líneas ramificadas	Bronquiolitis celular	Panbronquiolitis difusa
Árbol en brotes		Bronquiolitis infecciosas; EPOC; asma
Atenuación y mosaico de perfusión	Bronquiolitis constrictiva	Trasplantes; artritis reumatoide; colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn
Vidrio esmerilado y condensación	Bronquiolitis obliterativa	Neumonía organizada/BONO
Combinación de patrones	Bronquiolitis folicular Infiltrados bronquiolocéntricos y parenquimatosos	Conectivopatías; neumonitis por hipersensibilidad; sarcoidosis; neumoconiosis

Tabla V. Clasificación de Myers y Colby[1,3]

Trastornos bronquiolares primarios
- Bronquiolitis respiratoria
- Bronquiolitis aguda
- Bronquiolitis constrictiva (bronquiolitis obliterativa, bronquiolitis obliterante)
- Bronquiolitis folicular
- Panbronquiolitis difusa
- Enfermedad de la vía aérea por inhalación de polvos minerales

Bronquiolitis asociadas a enfermedades del parénquima
- BR-ILD y neumonía descamativa
- Neumonía organizada criptogenética (o BONO)
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Otras enfermedades intersticiales (histiocitosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática…)

Afectación bronquiolar en las enfermedades de las vías aéreas grandes
- Asma
- EPOC
- Bronquiectasias

de los vasos y/o con la vasoconstricción hipoxémica.

- **Bronquioloectasias:** serán visibles imágenes sugestivas de bronquiectasias sobre todo cuando se afectan vías de mayor calibre, como en la panbronquiolitis difusa.
- **Consolidación del espacio aéreo:** se visualizan opacificaciones parcheadas periféricas, únicas o múltiples. Es la forma de presentación típica de la NO.
- **Patrón reticulonodulillar:** refleja la afectación de las pequeñas vías aéreas y la afectación de los constituyentes del tejido conectivo que rodea al bronquiolo.

Numerosos estudios de correlación radiológica y patológica han demostrado que la **TACAR** puede sugerir el patrón histológico predominante de bronquiolitis. Por ello es, sin duda, el método radiológico de elección para investigar la sospecha de una bronquiolitis[8-10]. Los hallazgos característicos son:

- **Engrosamiento de la pared bronquial y bronquiectasias periféricas.**
- **Nódulos aislados o asociados a ramificaciones: árbol en brotes:** se visualiza un nódulo central de 2-3 mm rodeado de parénquima pulmonar normal o dispuesto a lo largo de ramificaciones de los bronquiolos terminales y respiratorios alterados, visualizándose como estructuras arbóreas centrolobulillares terminadas en nódulos pequeños. Es el patrón típico de la panbronquiolitis y también se ve en las inmunodeficiencias, fibrosis quística y procesos infecciosos con abundante detritus en los bronquiolos.
- **Atenuación en mosaico o damero de perfusión:** consiste en áreas de densidad y vascularidad reducidas. Este patrón es causado por la heterogeneidad de la afectación de las vías aéreas. Las áreas hipodensas son el resultado

del cierre de las vías aéreas (que produce atrapamiento aéreo) y la hipoxemia local (que produce vasoconstricción pulmonar). La hiperdensidad es causada por la redistribución del flujo sanguíneo hacia el pulmón relativamente normal.

- **Atrapamiento aéreo al final de la espiración:** se visualiza como zonas de tamaño variable, inhomogéneas y generalmente bilaterales de baja densidad especialmente visibles en los cortes obtenidos en espiración forzada y que contrastan con las áreas de densidad normal (damero o mosaico de ventilación).

Pueden observarse pequeñas áreas focales de hipodensidad y de atrapamiento aéreo en individuos sanos[3,5]. Se puede considerar que la atenuación en mosaico y el atrapamiento aéreo son anormales cuando afectan a un volumen de pulmón igual o mayor que un segmento pulmonar y no están limitados al segmento superior del lóbulo inferior o a la punta de la língula. Ambos patrones se utilizan para la detección precoz del síndrome de bronquiolitis obliterante (SOB) tras trasplante pulmonar[11].

- **Vidrio esmerilado y condensación:** las áreas unilaterales o bilaterales de consolidación son típicas de la NO/BONO. La afectación en la TAC generalmente es más extensa que la esperada en la radiografía de tórax. La distribución de las lesiones generalmente es periférica y peribronquial y/o subpleural con afectación más frecuente de los lóbulos inferiores. Pueden variar desde una atenuación en vidrio esmerilado hasta la consolidación, con tendencia a la migración cambiando de localización y de tamaño, incluso sin tratamiento. El tamaño de las lesiones puede variar desde pocos centímetros hasta afectar a un lóbulo entero.

TRASTORNOS BRONQUIOLARES PRIMARIOS

Bronquiolitis respiratoria (BR)

Junto a la bronquiolitis aguda son las dos formas de bronquiolitis más frecuentes. También se conoce como "*bronquiolitis del fumador*", porque la mayoría de las veces se asocia a una historia de tabaquismo dando lugar a una lesión propia y típica de los fumadores: lesión anatómica bronquiolar primaria inducida por el tabaco[12,13]. Fue descrita por primera vez por Niewoehner[14] como un hallazgo casual en la autopsia de un fumador joven. No obstante, hallazgos histológicos similares se han descrito alguna vez en pacientes no fumadores con otro tipo de exposición inhalada[1,15].

La característica distintiva principal de este trastorno es el acúmulo de macrófagos pigmentados en la luz de los bronquiolos respiratorios y en los alvéolos, sin inflamación significativa, actividad fibroblástica o depósito de colágeno[3,4,16]. No produce sintomatología y la única alteración funcional sería la disminución de los flujos periféricos.

La Rxt generalmente es normal pero en la TACAR pueden verse múltiples nodulillos centroacinares subpleurales. De hecho, la BR se sospecha sólo cuando se visualizan estos hallazgos en la TACAR en un paciente fumador que se hace esta prueba de imagen por otro motivo. Generalmente no precisa tratamiento salvo la suspensión del hábito tabáquico.

La importancia de este tipo de bronquiolitis es su supuesta relación con la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Se sabe que en una pequeña proporción de fumadores puede darse una EPID sintomática asociada a una BR (RB-EPID)[15] y, de hecho, en la actualidad se considera que la BR constituye el primer paso para la aparición de la enfermedad pulmonar intersticial.

Bronquiolitis aguda (BA)

BA es el término generalmente utilizado para describir una enfermedad que sufren los lactantes y los niños menores de tres años caracterizada por la aparición aguda de tos, sibilantes y disnea en el contexto de una infección viral respiratoria. Tiene un carácter epidémico invernal y suele ser de origen vírico. El virus sincitial respiratorio (VSR) es el agente etiológico más frecuente aunque también se han descrito casos por otros virus, como adenovirus, influenza y parainfluenza, así como por otros agentes no víricos, como *Mycoplasma pneumoniae* y especies de *Chlamydia*[1-4]. La bronquiolitis

vírica en el adulto es rara y, dado que las pequeñas vías aéreas en el adulto contribuyen poco a las resistencias pulmonares totales, el cuadro clínico en adultos es mucho más leve que en los niños. La BA en el adulto, además, con más frecuencia es de causa no infecciosa asociada a episodios de aspiración, inhalación de tóxicos, en el contexto de una afectación multisistémica en las enfermedades del tejido conectivo, tras trasplante de pulmón o de médula ósea y en el síndrome de Stevens-Johnson[1,4].

Desde el punto de vista histológico las vías aéreas con BA muestran necrosis del epitelio respiratorio con infiltrado peribronquial e intraepitelial linfocítico y neutrofílico. Con frecuencia se observa cierto grado de neumonitis intersticial acompañante, asociada con cierto grado variable de atelectasia e hiperinsuflación. En los casos más prolongados, se puede presentar evidencia de regeneración epitelial. Hay también edema y moco en el interior de los bronquiolos.

La Rxt con frecuencia sólo muestra hiperinsuflación y en la TACAR pueden verse nódulos centroacinares mal definidos, imágenes de árbol en brotes y áreas de atenuación en mosaico.

La mayoría de los pacientes pueden tratarse en el domicilio, pero los casos graves requieren hospitalización y tratamiento de la insuficiencia respiratoria mediante oxigenoterapia, hidratación correcta y tratamiento antiviral o antibiótico según la etiología. El papel de los anticolinérgicos, broncodilatadores y glucocorticoides sigue siendo controvertido y está por definir.

La mortalidad por BA generalmente es menor del 1%[17], pero en un pequeño número de casos puede evolucionar a una BC. Ocasionalmente tras infecciones graves por adenovirus se produce el síndrome de Swyer-James o MacLeod, en el cual, además de la bronquiolitis obliterante, hay un freno en el desarrollo normal del número de alvéolos pulmonares, a menudo asimétrico, resultando en el característico "pulmón hiperlucente". El tamaño final del pulmón afecto dependerá de la edad en que ocurrió la bronquiolitis. Para diferenciar este síndrome de otras formas de pulmón hiperclaro, como la atresia lobar y otras anomalías congénitas del desarrollo pulmonar, serán útiles los hallazgos de la TACAR, que mostrará lesiones difusas de la vía aérea (bronquiectasias y bronquioloectasias) como respuesta al insulto viral acompañando al atrapamiento aéreo generalizado[17].

Bronquiolitis constrictiva o bronquiolitis obliterante (BC *vs.* BO)

Desde la primera descripción de BO por Lange en 1901 en dos pacientes con lo que hoy conocemos como "*neumonía organizada criptogenética*" (NOC), se han descrito a lo largo de los años posteriores múltiples casos de BO describiendo condiciones clinicopatológicas muy diferentes[1].

La alteración patológica característica de la BC es un espectro que va desde la inflamación hasta la fibrosis peribronquiolar y finalmente cicatrización con obstrucción de la luz bronquiolar[1,3]. El proceso inflamatorio fibrosante rodea la luz (no la rellena por dentro), resultando en una compresión extrínseca que oblitera la luz de la vía aérea. La afectación generalmente es parcheada, inhomogénea y sutil incluso en los pacientes severamente afectados, siendo frecuente encontrar bronquiolos normales cerca de áreas con manifiesta BO, por lo que el diagnóstico puede ser difícil sin una muestra adecuada. Así, la biopsia transbronquial no suele ser suficiente y, generalmente, es necesaria la confirmación diagnóstica mediante biopsia quirúrgica. Los cambios patológicos de la BC se consideran irreversibles[4].

Son causas conocidas de BC las enfermedades del tejido conectivo, las infecciones, inhalación de gases y tóxicos, neumonitis por hipersensibilidad crónica, los fármacos y los trasplantes de órganos (Tabla II)[1,3]. Recientemente se han descrito casos de BC en los trabajadores en una planta de producción de palomitas por la exposición a diacetil[18,19]. Cuando no se conoce la causa hablamos de bronquiolitis constrictiva criptogenética (BCC). Es una enfermedad rara, más frecuente en mujeres. Clínicamente cursa con tos y sensación de disnea de esfuerzo progresiva con evidencia funcional de obstrucción de la vía aérea y atrapamiento aéreo, difusión reducida y sin respuesta significativa a la administración de broncodilatadores.

La Rxt suele ser normal o tener cierto grado de hiperinsuflación. La TACAR muestra un patrón de atenuación en mosaico o damero de perfusión, atrapamiento aéreo al final de la espiración y bronquiectasias cilíndricas periféricas.

En la mayoría de las ocasiones tiene un curso clínico progresivo con poca respuesta a los corticoides. La obstrucción crónica al flujo aéreo progresiva lleva al fallo respiratorio y a la muerte.

Mención especial merece la **bronquiolitis del paciente trasplantado**. Es la forma de bronquiolitis más frecuente y de mayor relevancia clínica, a tener en cuenta en los pacientes con trasplante alogénico o autólogo de médula ósea, trasplante cardiaco y trasplante de pulmón[1]. Dadas las dificultades de realizar un diagnóstico preciso precoz a partir de muestras obtenidas por biopsia transbronquial, se utiliza el término de "*síndrome de bronquiolitis obliterante* (SOB)" para definir el cuadro clínico de obstrucción de la vía aérea, como expresión del rechazo agudo o crónico en el paciente trasplantado y se define como una caída en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) mayor del 20% del basal, objetivado en dos determinaciones realizadas con, al menos, tres meses de intervalo. En base a la importancia de realizar un diagnóstico lo más precoz posible del SOB, la sociedad internacional del trasplante de corazón y pulmón ha incluido en la clasificación la categoría de SOB potencial o estadio SOB 0-p[20]. No obstante, parece que la tasa de declive del FEV1, una vez instaurado el síndrome, es variable, observándose cuadros de curso fulminante junto con otros con un descenso lento y progresivo de la función respiratoria. Lama y cols.[21] concluyen que probablemente la mayor caída del FEV1 se produce en los 6 primeros meses desde el inicio del SOB y que el trasplante unipulmonar, el sexo femenino y el diagnóstico previo de fibrosis pulmonar idiopática se asocian con una peor evolución de la función pulmonar después de instaurado el proceso. Hasta el 60% de los pacientes desarrollarán un SOB dentro de los primeros 5 años tras el trasplante de pulmón y la media de supervivencia tras su instauración es de 3 a 4 años (rango de 0 a 9 años).

La sospecha del desarrollo de SOB se hará en base a la aparición de:

- Disnea de esfuerzo ligero.
- Disminución de FEV1.
- Imagen de atenuación en mosaico con atrapamiento aéreo al final de la espiración en la TACAR.
- Infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior. El papel de la colonización frecuente por *Pseudomonas aeruginosa* en el órgano trasplantado está por definir[22].

Parece que la etiología del SOB podría ser por mecanismos inmunes, considerándose el rechazo agudo (RA) uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo (ocurre en un 90% de los pacientes que presentan un RA moderado, en un 95% de aquellos con tres RA de grado leve y sólo en un 18% de los que presentan menos de tres RA). El tratamiento del SOB es desalentador y, aunque hay evidencia de que la enfermedad puede estabilizarse después de aumentar la inmunosupresión, es inusual recuperar la función pulmonar perdida, siendo habitual el deterioro progresivo. Parece que otros mecanismos no inmunes, como la infección (fundamentalmente, viral), el reflujo gastroesofágico y aspiración y los daños en la reperfusión del injerto, podrían intervenir en la patogenia del síndrome[23]. El tratamiento con macrólidos y, concretamente, con azitromicina[23], parece que podría actuar de forma temprana con una acción antirreflujo y antiinflamatoria y de una forma tardía con una acción antimicrobiana sobre los pacientes colonizados. Además, los estudios más recientes demuestran una mejoría significativa en el FEV1 con el tratamiento con azitromicina[24], objetivándose una reducción de la neutrofilia y de la interleucina 8 en los pacientes respondedores.

Panbronquiolitis difusa (PBD)

Es una de las enfermedades de la vía aérea pequeña, de causa no conocida que predomina en la raza asiática. Desde su descripción en la década de 1960, la gran mayoría de los casos se han descrito en Japón, China y Corea y en norteamericanos de origen asiático. Se trata de una enfermedad inflamatoria bronquiolar con sinusitis crónica. Es

más frecuente en hombres que en mujeres en proporción 2:1 y su máxima incidencia es entre la cuarta y séptima décadas de la vida con una edad media de presentación de 50 años.

La sinusitis crónica está presente en el 75-100% de los casos, precediendo en años a los síntomas típicos de la enfermedad que son tos crónica con expectoración abundante purulenta, disnea de esfuerzo y sibilancias. Es llamativo el aumento de aglutininas frías en el suero con serología frente a *Mycoplasma* negativo. El cuadro clínico sugiere el diagnóstico de bronquiectasias y es muy frecuente en la evolución de la enfermedad la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. No obstante se pueden establecer algunas diferencias con las bronquiectasias de otras etiologías, como son la menor incidencia de hemoptisis, la importancia de los síntomas de sinusitis crónica y el escaso papel del estafilococo dorado como agente patógeno. Los criterios diagnósticos consensuados en Japón son[2,25]:

- Broncorrea purulenta persistente y disnea de esfuerzo.
- Historia de sinusitis crónica concurrente.
- Imágenes de nodulillos centroacinares bilaterales difusos en la TACAR o nodulillos bilaterales mal definidos en la Rxt.
- Auscultación de crepitantes en ambas bases pulmonares.
- FEV1/FVC $<$ 70% y $PaO_2 < 80$ mmHg.
- Título de hemaglutininas frías $>$ 64.

Para diagnosticar la enfermedad se precisan los criterios del 1 al 3 y, al menos, dos de entre los tres restantes.

Los hallazgos histológicos característicos consisten en infiltración por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos espumosos en los bronquiolos respiratorios. El acúmulo de células espumosas en las paredes de los bronquiolos respiratorios, ductus alveolares y alvéolos es la característica principal de esta enfermedad.

La evolución es progresiva y, sin tratamiento, el 50% de los pacientes mueren dentro de los 5 años tras el diagnóstico[3]. El tratamiento a largo plazo con bajas dosis de eritromicina y nuevos macrólidos ha demostrado que mejora los síntomas, la función pulmonar, las alteraciones radiológicas y la supervivencia[3,26]. La eficacia terapéutica de estos fármacos en la PBD parece no estar en relación con su actividad bactericida, habiéndose demostrado su capacidad de reducir la producción de citocinas proinflamatorias, incluidas la IL-8 y la IL-1beta[26], con reducción en la producción de neutrófilos y de los mediadores inflamatorios asociados en las vías aéreas[1].

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (RB-EPID)

Como antes ya se mencionó, la BR es común en fumadores y generalmente cursa sin afectación significativa del parénquima pulmonar. En una pequeña proporción de fumadores, no obstante, puede objetivarse una EPID sintomática asociada a una BR. El hallazgo más característico que ayuda a su diagnóstico es la presencia de abundantes macrófagos alveolares pigmentados en la luz de los bronquiolos respiratorios con ligera fibrosis intersticial peribronquiolar. Los cambios son parcheados y la distribución bronquiolocéntrica[26]. Es importante diferenciar esta entidad de la neumonía intersticial descamativa (NID) en la que los hallazgos histopatológicos son muy similares salvo con una distribución de las lesiones más extensa y difusa ya que, de hecho, la característica patológica principal en la NID es la acumulación intraalveolar de macrófagos pigmentados y no la descamación de células epiteliales como se creía en un principio. Algunos autores consideran que la BR-EPID y la NID representan distintas fases de una misma enfermedad intersticial pulmonar relacionada con el hábito tabáquico[1,3]. Podrían considerarse el resultado de diferentes grados de respuesta al tabaco de la parte más distal de la vía aérea, aunque otros autores sugieren que se trata de entidades diferentes.

Tanto la BR-EPD como la NID suelen manifestarse en pacientes, generalmente varones con una carga tabáquica elevada (superior a 30 paquetes/año), alrededor de la cuarta o quinta décadas de la vida[27]. Se presenta de forma progresiva con tos y disnea, generalmente con síntomas leves si lo comparamos con el mayor grado de disnea y de hipoxemia que suelen presentar los pacientes con

NID. Se auscultan crepitantes difusos en ambas bases pulmonares hasta en un 50% de casos. Las acropaquias son raras y las pruebas de función pulmonar pueden ser normales o mostrar un patrón mixto restrictivo y obstructivo ligero (en la NID se confirman acropaquias en el 50% de los pacientes y se objetiva un patrón restrictivo con reducción de la difusión).

La Rxt será normal hasta en un 20% de casos o podrá mostrar un patrón reticular fino o reticulonodular, similar a la radiografía de la NID, pero sin una pérdida de volumen pulmonar significativa como suele ser frecuente en esta última. En la TACAR la alteración más frecuente son áreas en vidrio deslustrado (similar en NID) asociando, con frecuencia, nódulos centrolobulares y engrosamiento de las paredes bronquiales. No es raro que la TACAR de estos pacientes muestre imágenes de enfisema centrolobulillar, fundamentalmente en los lóbulos superiores, como corresponde a una lesión resultante de la acción del humo del cigarrillo[10,13]. De hecho, puede que no sea fácil diferenciar la sintomatología clínica de esta entidad de la propia de la EPOC incipiente, pero la edad relativamente temprana de aparición de los síntomas, los crepitantes bibasales, la desproporción entre el grado de disnea y la escasa afectación funcional que con frecuencia es, sobre todo, restrictiva sin marcada obstrucción de la vía aérea y especialmente las lesiones de bronquiolitis presentes en la TACAR pueden ayudar a diferenciarlas[2].

El principal tratamiento, tanto de la BR-EPID como de la NID, es el abandono del tabaco, tras lo cual parece que la enfermedad se estabiliza o, incluso, se resuelve lentamente, sin progresar generalmente a una fibrosis pulmonar[1-3]. Sin embargo, la presencia de lesiones fibrosantes e irreversibles y el enfisema asociado hace que, en la mayor parte de los pacientes, el pronóstico de la enfermedad sea incierto. Series recientes[27] concluyen que ni la suspensión del tabaco ni el tratamiento con corticoides se asocian con una mejoría clínica significativa, de forma que sólo un 1/3 de los pacientes mejoran tras la suspensión del tabaco, aunque la supervivencia es prolongada y no se han descrito muertes relacionadas con la BR-EPID.

Neumonía organizada criptogénica o idiopática (NOC)

La forma idiopática de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) se describió originalmente por Lange en 1901; no obstante, hasta la década de los 80 no se reconoce como una entidad distinta gracias a los trabajos de Epler, en 1985[28]. Aunque la lesión histológica es característica y morfológicamente distintiva, se trata de una reacción reparativa inespecífica que se puede ver en múltiples contextos, como infecciones, fármacos, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias, sustancias inhaladas, irradiación, trasplantes… (Tabla III). Lo más usual es no encontrar una forma específica, considerándose entonces idiopática y prefiriéndose, en la actualidad, denominarla neumonía organizada criptogenética (NOC), dado que la neumonía organizada es el hallazgo histológico predominante. Se presenta en la quinta o sexta década de la vida, sin preferencia por sexo y hasta el 50% o más de los pacientes son no fumadores. La duración de los síntomas antes de su diagnóstico suele ser de hasta seis meses ya que debuta como un proceso gripal y a menudo simula una neumonía adquirida en la comunidad. Los síntomas son: tos no productiva (72%), disnea de esfuerzo (66%), pérdida de peso (57%), fiebre (51%), malestar general (48%), cansancio y es rara la hemoptisis[29]. La exploración suele ser normal salvo la auscultación de crepitantes inspiratorios ("en velcro") (74%).

El patrón histológico característico de esta entidad es la ocupación parcheada de los espacios aéreos por masas polipoideas de tejido conectivo organizado en bronquiolos, ductus alveolares y alveolos, manteniéndose preservada la arquitectura pulmonar.

En la Rxt son característicos los infiltrados alveolares difusos, bilaterales en el 80% de los casos, en raras ocasiones unilaterales, de distribución periférica y con frecuencia migratorios. Menos común es observar un patrón intersticial lineal o nodular, más frecuente en los casos asociados con enfermedades del tejido conectivo y con un peor pronóstico. Alteraciones radiográficas poco frecuentes son la neumonía organizada focal[30], el derrame

pleural, el engrosamiento pleural, la hiperinsuflación y las cavidades pulmonares. La TACAR muestra consolidación del espacio aéreo parcheado subpleural o peribroncovascular. También puede verse opacidades en vidrio deslustrado, opacidades nodulares pequeñas y menos frecuente es el engrosamiento de la pared bronquial con dilatación de las mismas.

La alteración ventilatoria restrictiva es el hallazgo más característico con reducción de la capacidad de difusión en más del 70% de los pacientes. El lavado broncoalveolar (BAL) suele presentar en los casos típicos linfocitosis de más del 25% con un cociente CD4/CD8 disminuido (menor de 0,9), macrófagos espumosos en cantidad mayor del 20%, neutrófilos en cantidad mayor del 5% y eosinófilos entre el 2 y el 25%.

Los corticoides son el tratamiento de elección con una respuesta rápida y mejoría a las pocas semanas. Las recaídas son frecuentes tras la suspensión de los esteroides en los tres primeros meses postratamiento, mejorando al reintroducirlos. Se reconocen como factores de mal pronóstico: el grado de hipoxemia al diagnóstico, el retraso en el tratamiento y la presencia de colostasis. Se recomienda iniciar el tratamiento con prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg peso/día durante 1 ó 2 meses, para reducir la dosis si hay buena respuesta a 0,5-1 mg/kg peso/día durante 4-6 semanas más. A partir de aquí la dosis debe reducirse, en los pacientes estables o que han mejorado, de forma progresiva hasta la suspensión al cabo de los 6 meses. Epler[28] recomienda una duración de un año con dosis entre 20 y 10 mg/día a partir del sexto mes. Sólo en los casos en que se objetiva falta de respuesta a los corticoides con progresión de la enfermedad se utilizará ciclofosfamida.

En general el pronóstico es bueno, y más de 2/3 de los pacientes, conseguirán una resolución completa del cuadro con una supervivencia a los 5 años superior al 70% en las formas idiopáticas y del 44% en las formas secundarias.

Otras bronquiolitis

No podemos dejar de mencionar otras bronquiolitis menos frecuentes:

- **Bronquiolitis asociada a la inhalación de polvos minerales.** Clásicamente se ha relacionado la inhalación de polvo mineral con fibrosis parenquimatosa (neumoconiosis), pero también produce alteraciones en las vías de conducción y en las de intercambio gaseoso. Los polvos más frecuentemente implicados son el carbón, la sílice, el talco y el asbesto.
- **Bronquiolitis asociada a conectivopatías.** Diferentes enfermedades del tejido conectivo se han asociado a patología bronquiolar, especialmente la NO y la BO (folicular o celular). El tipo de lesión más descrito es la NO, especialmente en la artritis reumatoide y en la dermatomiositis. La BO es mucho más rara, pero es importante señalar que alrededor del 40% de los pacientes no trasplantados que tienen este tipo de bronquiolitis sufren algún tipo de conectivopatía, en particular artritis reumatoide.
- **Neumonitis por hipersensibilidad.** Evidencias histológicas de bronquiolitis se ven en más de la mitad de los casos de neumonitis por hipersensibilidad y se caracteriza por infiltración parcheada peribronquiolar de linfocitos y granulomas mal definidos. En la mitad de los pacientes, la bronquiolitis se acompaña de fibrosis intraluminal recordando la NO. La hipertrofia de las fibras musculares junto a la fibrosis peribronquiolar contribuye a la obstrucción del bronquiolo. Esta afectación bronquiolar es la base de la obstrucción al flujo aéreo que puede encontrarse en distinto grado en todos los estadios de esta entidad. En la TACAR se visualizan junto a los patrones propios de la patología intersticial (opacidades en vidrio deslustrado y patrón reticular), las imágenes características de la bronquiolitis como el mosaico de atenuación vascular, árbol en brotes, bronquiolectasias y nodulillos subpleurales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryu JH, Meyers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1277-92.
2. Presas FM. Bronquiolitis. En: Medicina Respiratoria. 2ª ed. SEPAR. Madrid: Aula Médica; 2005. p. 981-97.

3. Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. Curr Opin Pulmon Med 2006; 12: 145-51.
4. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis: The Pathologist's perspective. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 41-7.
5. King TH Jr. Bronchiolitis. En: Schwarz MI, King TH Jr., eds. Interstitial Lung Disease. Hamilton: DC Decker Inc.; 2003. p. 787-824.
6. Myers J, Colby T. Pthological manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. Clin Chest Med 1993; 14: 611-22.
7. Davies HC, Wang EE, Manson D et al. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 600.
8. Muller NL, Miller RR. Disease of the bronchioles: CT and histopathological findings. Radiology 1995; 196: 3-12.
9. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, Giménez A, Aguilar G. Tree in Bud Pattern at thin-section CT of the lungs: Radiologic-Pathologic Overview. RadioGraphics 2005; 25: 789-801.
10. Muller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about Idiopathic Interstitial Pneumonias. RadioGraphics 2007; 27: 595-615.
11. Konen E, Gutiérrez C, Chaparro C, Murray CP, Chung T, Crossin J et al. Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Lung Tranplant Recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance? Radiology 2004; 231: 467-73.
12. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE et al. Smoking related interstitial lung disease: concise review. Eur Respir J 2001; 17: 122-32.
13. Attili AK, Kazrerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martínez FJ. Smoking-related Interstitial Lung Disease: radiologig-clínical-pathologic correlation. RadioGraphics 2008; 28: 1383-98.
14. Niewoehner D, Klinerman J, Rice D. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarrette smokers. N Engl J Med 1974; 291: 755-8.
15. Craig PJ, Wells AU, Doffman S et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. Histopathology 2004; 45: 275-82.
16. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM et al. Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease. Chest 2007; 131: 664-71.
17. Schlesinger C, Koss MN. Bronchiolitis: update 2001. Curr Opin Pulm Med 2002; 8: 112-6.
18. Ackpinar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, Kreiss K. Ronchiolitis pbliterans syndrome in popcorn production plant workers. Eur Respir Dis 2004; 24: 298-302.
19. Van Rooy FG, Rooyackers JM, Prokop M, Houb R, Smit LA, Heederik DJ. Bronquiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavorings. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 498-504.
20. Estenne M, Maurer JR, Boehler A et al. Bronchiolitis oblterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 297-310.
21. Lama VN, Murray S, Lonigro RJ, Toews GB, Chang A, Lau C et al. Course of FEV1 after onset bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1192-8.
22. Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA et al. Pseudomonas Aeruginosa colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. Transpalntation 2008; 85: 771-4.
23. Gottlieb J, Szangolines J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term Azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Transplantation 2008; 85: 36-41.
24. Verleden GM, Dupont LJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Transplantation 2004; 77: 1465-7.
25. Sugiyama Y. Diffuse panbronchiolitis. Clin Chest Med 1993; 14: 765-72.
26. Stover DE, Mangino D. Macrolides: A treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? Chest 2005: 128: 3611-7.
27. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM et al. Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease. Chest 2007; 131: 664-71.
28. Epler GR. Bronchiolitis Obliterans organizing pneumonia. Arch Intern Med 2001; 161: 158-64.
29. Oymak FS, Demibas HM, Mavili E, Akgun H, Gulmez I, Demir R et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clincal and roentgenological features in 26 cases. Respiration 2005; 72; 254-62.
30. Maldonado F, Daniels CE, Hoffman EA, Yi ES, Ryu JH. Focal Organizin pneumonia on surgical lung biopsy. Causes, clinicoradiologic features and outcomes. Chest 2007; 132: 1579-83.

38

Enfermedades pulmonares ocupacionales

F. Casas Maldonado

INTRODUCCIÓN

El hombre ha estado siempre expuesto a sustancias capaces de causar enfermedad respiratoria y su posible relación con diversos oficios es conocida desde Hipócrates (siglo V a.C.), pero es Ramazzini quien en 1700 y 1713 (*De Morbis Artificium Diatriba*) describe los primeros casos de asma bronquial por inhalación de polvo de cereales, en trabajadores de molinos y limpiadores de grano, y las posibles medidas de prevención[1].

La enfermedad pulmonar ocupacional (EPO) define la afectación bronquial, alveolointersticial o pleural secundaria a la exposición del sujeto a materia particulada, vapores, gases o humos en su lugar de trabajo. A pesar de las mejoras en las condiciones higiénico-sanitarias y laborales, sigue habiendo trabajadores expuestos a sustancias que son capaces de originar EPO. El protagonismo de los distintos agentes etiológicos ha ido cambiando a lo largo de la historia. En la actualidad asistimos a una desaparición de las neumoconiosis y la exposición ocupacional se ha vuelto más sutil. La incidencia de EPO es muy diferente según el país estudiado y depende de muchos factores. En los países desarrollados el asma[2-4] y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)[5-7] son las EPO más frecuentes aunque también pueden aparecer otras como neumonitis por hipersensibilidad, neumoconiosis, síndrome de sensibilización química múltiple, fiebre por humos tóxicos, fiebre por metales, bronquiolitis, daño alveolar agudo y edema pulmonar. Las EPO constituyen pues un tema de enorme interés por ser causa de incapacidad, baja laboral y morbimortalidad, siendo prioritario identificar su etiología para corregir las situaciones ocupacionales que determinan su aparición.

ETIOPATOGENIA

Para la *American Lung Association* las EPO son la causa principal de enfermedades relacionadas con el trabajo y la mayoría de ellas aparecen tras una exposición repetida y prolongada, aunque una exposición intensa y única a un agente nocivo puede inducir lesión pulmonar. La reacción pulmonar se relaciona con factores dependientes del agente inhalado y del sujeto así como de las medidas de prevención personal e industrial adoptadas. Además, han de tenerse en cuenta factores modificadores, como el tabaquismo y la edad[8].

El tamaño y forma de las partículas, las propiedades físico-químicas, su concentración en el aire ambiente y la duración de la exposición son factores dependientes del agente inhalado esenciales a la hora de evaluar sus posibles efectos sobre el aparato respiratorio. Las partículas con un diámetro de 0,5-5 µm pueden alcanzar bronquiolos y alvéolos teniendo mayor capacidad para originar daño pulmonar. Una excepción la constituyen

las fibras de amianto y las fibras minerales artificiales (contienen sílice o silicatos) ya que alcanzan el alvéolo aunque posean una longitud de 10-30 µm pues su diámetro es inferior a 5 µm. En cuanto a las propiedades físico-químicas su capacidad fibrogénica y solubilidad son las más importantes[8,9]. La forma de cuantificar la concentración ambiental de una sustancia es diferente según se trate de agentes químicos u orgánicos y de si se hallan en forma de gas, humo, vapor o materia particulada. En general, las partículas se recogen por muestreo gravimétrico, expresando su concentración en millones de partículas por pie cúbico, mg/m^3, número de fibras/ml de aire o número de fibras recogidas por mm^2 de un filtro en una jornada laboral de 8 h. Cuando los niveles de concentración son tan bajos que escapan al límite de detección de la microscopía óptica puede ser necesario utilizar sistemas de microscopía electrónica. Las sustancias químicas pueden ser cuantificadas mediante muestreo activo (bombas de aspiración) o pasivo (absorción con carbón activado, silicagel u otros). En EE.UU. y Europa Occidental se siguen los criterios de la *American Conference of Governamental Industrial Hygienists*, que emplean el término TLV (*Threshold Limit Values*) para expresar el valor límite permitido de la concentración ambiental de un determinado contaminante. Se admite que por debajo del TLV de una determinada sustancia la mayoría de los trabajadores expuestos no van a sufrir enfermedad. Este criterio no es válido en las EPO de origen inmunológico.

En cuanto a los factores dependientes del sujeto, son fundamentales el estado de los mecanismos de defensa (macrófagos alveolares, aclaramiento mucociliar y linfático) y las variaciones individuales en la respuesta inmune e inflamatoria. La respuesta a diferentes sustancias es dosis-dependiente y suele precisarse una exposición larga (10-20 años) para que aparezca enfermedad pero el periodo puede ser mucho más corto debido a susceptibilidad individual o exposición a concentraciones masivas de partículas. En otros casos la respuesta de los sujetos puede no ser dosis-dependiente sino mediada por mecanismos inmunológicos, como ocurre en las neumonitis por hipersensibilidad y en una gran parte de los sujetos con asma ocupacional (AO)[4,10].

En el estudio de las EPO es fundamental desplazarse a la empresa para investigar el ambiente laboral en el que se desenvuelve el trabajador y valorar las medidas de prevención personal e industrial adoptadas. Es prioritario identificar y cuantificar los contaminantes ambientales, con riesgo conocido o no para la salud, a los que está expuesto laboralmente el sujeto. Esta tarea puede ser sencilla en exposiciones a sustancias conocidas pero en muchos casos, sobre todo en neumonitis por hipersensibilidad y AO, esta tarea suele ser ardua y requiere un buen conocimiento de las industrias y profesiones en las que se han descrito EPO y de los agentes causales más frecuentemente implicados.

Trabajadores fumadores expuestos a materia particulada de carbón, sílice, grano o algodón es más probable que desarrollen bronquitis crónica y EPOC que aquellos no fumadores con exposiciones similares o los fumadores no expuestos. El tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar anticuerpos IgE y asma entre trabajadores seleccionados expuestos a alergenos potenciales en el lugar de trabajo, como platino y antígenos asociados a humidificadores. Los trabajadores fumadores expuestos a asbesto, radón, arsénico, humos de combustibles diesel, aminas aromáticas y sílice es más probable que desarrollen cáncer que los trabajadores no fumadores.

EPIDEMIOLOGÍA

La información para el control y vigilancia de las enfermedades ocupacionales puede provenir de diferentes fuentes:

- Notificación de casos recogidos para monitorizar las enfermedades ocupacionales (*Sentinel Event Notification System for Ocupational Risk/Surveillance of Work related and Occupational Respiratory Disease,* en Gran Bretaña, y *Occupational Respiratory Disease Surveillance, promovido por la NIOSH*, en EE.UU.).
- Datos ocupacionales o de indemnizaciones recogidos en bases de datos de empresas y de la Seguridad Social.

- Mortalidad o morbilidad de la población estratificada por problemas respiratorios y ocupaciones.

En los países industrializados se estima que el 5-25% de los casos de asma que se inician en la edad adulta son atribuibles a exposición ocupacional, con más de 250 agentes involucrados en su génesis[2-4,11]. Este tipo de asma es más frecuente en sujetos que trabajan en las industrias harineras, madereras, químicas y en aquellos que manipulan pinturas, poliuretano, etc. Poonai et al encuentran en un grupo de 247 asmáticos enviados para estudio un 17% de casos con AO, indicando estos autores como hecho importante el retraso de su diagnóstico debido a falta de formación por parte de Atención Primaria y a factores socioeconómicos[12]. Dada la importancia y alta prevalencia de esta patología, países como Gran Bretaña han tomado iniciativas para intentar reducir la incidencia del AO para el año 2010, desarrollando estrategias de control, basadas en la aplicación de guías o recomendaciones dirigidas a mejorar su prevención, identificación y tratamiento[13].

Un estudio del Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional estadounidense (NIOSH) identifica las industrias y profesiones con más riesgo de afectar al aparato respiratorio, poniendo de manifiesto que el 19% de los casos de EPOC pueden ser atribuibles al trabajo en las industrias con riesgo respiratorio destacando las de caucho, plásticos, cuero, textiles, alimentarias, agricultura y construcción[5]. Otros estudios publicados establecen una prevalencia del 15% para bronquitis crónica y EPOC debida exposición ocupacional[5,7]. Trupin et al indican que un 20% de los casos de EPOC pueden ser atribuibles a exposición ocupacional a vapores, gases, humos o materia particulada y que esta exposición incrementa significativamente el riesgo de EPOC, de forma independiente a los efectos del tabaco[7]. En este sentido Blanc et al., en un estudio realizado en 1.202 sujetos con EPOC y 342 sujetos control indican que la exposición ocupacional a vapores, gases, humos o materia particulada se asocia con un riesgo incrementado de padecer EPOC (OR 2,11; 95% CI 1,59-2,82) y si además son fumadores el riesgo aumenta de forma muy significativa (OR 14,1; 95% CI 9,33-21,2)[14].

Un informe de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica indica que un 10% de los casos de cáncer de pulmón se deben a la exposición, habitualmente ocupacional, a determinados agentes de probado riesgo carcinogénico y de amplio uso aún en la actividad industrial como asbesto, níquel, cromo, arsénico, uranio, radiaciones ionizantes y radón. Los trabajadores de la construcción, astilleros, mecánicos y pintores son los que tienen mayor probabilidad de exposición. No obstante, establecer la relación de causalidad entre carcinoma broncopulmonar y una exposición ocupacional es difícil ya que existen diferentes agentes causales implicados que pueden interactuar modificando su efecto (tabaco, exposiciones ambientales y factores genéticos). Además, la neoplasia broncopulmonar de origen ocupacional no presenta características clínicas, radiológicas o histológicas diferentes a la causada por tabaquismo. Por ello, para establecer una relación de causalidad es necesaria una historia de exposición ocupacional a un agente cancerígeno conocido, a una dosis suficiente, con una duración mínima de unos 5 años y un tiempo de latencia, entre el inicio de la exposición y la presencia de la enfermedad, de 10 a 40 años[15].

En el Reino Unido la exposición al amianto se considera la principal causa de mortalidad relacionada con enfermedades ocupacionales. La entrada en vigor de la directiva comunitaria 1999/777CE ha prohibido el uso y comercialización de todo tipo de asbesto desde el 1/1/2005. El asbesto se relaciona con el mesotelioma pleural y el carcinoma broncopulmonar. Los resultados de estudios epidemiológicos demuestran que el 75-85% de los casos de mesotelioma se asocian con antecedentes de exposición ocupacional, paraocupacional o ambiental al asbesto, existiendo un periodo de latencia hasta la aparición del tumor de 20 a 45 años. Estos tumores afectan a la pleura y más raramente al pericardio o peritoneo. En el caso de la neoplasia broncopulmonar, el asbesto actúa como un cocarcinógeno y el riesgo de desarrollar neoplasia se relaciona con el tiempo e intensidad de la expo-

sición, tipo de fibra, tipo de trabajo, tabaquismo concomitante y la presencia de asbestosis[15]. La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) elabora informes periódicos sobre el efecto carcinógeno de diferentes sustancias que están presentes en el ambiente laboral analizando las evidencias epidemiológicas y experimentales. Esta agencia clasifica a estas sustancias según su riesgo cancerígeno en: grupo 1: riesgo probado en humanos; grupo 2A: probable riesgo en humanos, y 2B, posibles carcinógenos en humanos. En España las exposiciones más frecuentes se relacionan con la sílice cristalina, los humos de escape de motor diesel y el radón.

En España carecemos de registro oficial de la incidencia de enfermedades profesionales (EP) ya que no existen sistemas de registro y vigilancia epidemiológica. Los datos disponibles provienen de las estadísticas oficiales de la Seguridad Social y de estimaciones sobre los escasos estudios epidemiológicos realizados en personal de riesgo y poblacionales. Los registros de la Seguridad Social proporcionan información sobre el número de pensiones por enfermedad profesional que son abonadas mensualmente, aunque no es posible identificar de qué tipo de enfermedad profesional se trata. En Madrid se ha puesto en marcha el proyecto EROL (www.erolmadrid.org) para la creación de un banco de datos, tutelado por los Servicios de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, en el que médicos de Atención Primaria, alergólogos y neumólogos, notifican de forma voluntaria enfermedades ocupacionales.

Desde noviembre de 2006 disponemos en España de un listado de EP[16] que consta de un anexo I con 6 grupos de EP y un anexo II con otros tantos grupos de patologías con sospecha no confirmada aún de tener un origen profesional para que, cuando la evidencia científica lo permita, sean incluidas en el anexo I. La cumplimentación y transmisión del parte de EP[17] se realiza mediante la aplicación informática CEPROSS (Comunicación de Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social) que está disponible en la oficina virtual de la página web de la Seguridad Social (http://www.seg-social.es). A través de esta página web podemos acceder al Observatorio de las Enfermedades Profesionales (http://www.seg-social.es/Internet_1/Lanzadera/index.htm?URL=8). Hay 6 grupos de EP:

1. EP causadas por agentes químicos.
2. EP causadas por agentes físicos.
3. EP causadas por agentes biológicos.
4. EP causadas por inhalación de sustancias y agentes no comprendidas en otros apartados.
5. EP de la piel causadas por sustancias y agentes no comprendidos en alguno de los otros apartados.
6. EP causadas por agentes carcinógenos.

Durante el año 2008 se han comunicado 850 EP causadas por inhalación de sustancias y agentes (grupo 4) que constituyen el 4,55% (3,27% varones y 1,28% mujeres) del total de EP (18.700). Se han registrado 148 casos por sílice, 6 casos por carbón, 44 casos por asbesto, 81 casos por otras neumoconiosis, 336 casos en relación con la exposición a sustancias de alto peso molecular y 220 casos por sustancias de bajo peso molecular (Tabla I). Las EPO están infravaloradas ya que, a las comprendidas en el grupo 4, habría que sumar aquellas otras causadas por agentes químicos, físicos y carcinógenos que afecten al pulmón o pleura.

CLÍNICA

La clínica en las EPO es inespecífica. Los sujetos pueden estar asintomáticos pero habitualmente suelen presentar tos, expectoración, sibilantes y disnea. Para la graduación de la disnea es necesario el uso de escalas consensuadas, como la de la *British Medical Research Council*. También es necesario indagar sobre el desarrollo de malestar general, cansancio, cefalea o fiebre. Es importante recoger todos los síntomas con fecha de comienzo, intervalo entre exposición y aparición, relación con la jornada laboral y, si mejora en casa, durante los fines de semana o en las vacaciones. En la exposición a sustancias cancerígenas los síntomas pueden aparecer mucho tiempo después de haber cesado la exposición ocupacional.

En función del tipo de agente, la forma de presentación, la concentración ambiental y el grado de susceptibilidad individual se pueden desarrollar diferentes enfermedades cuya causa ocupacional puede

Tabla I. Listado EP registradas en España mediante CEPROSS en 2008

Grupo		Varones	Mujeres	Total	%
1		682	323	1.005	5,37%
2		8.659	6.389	15.048	80,47%
3		230	263	493	2,64%
4	A. Polvo de sílice libre	139	9	148	
	B. Polvo de carbón	6	0	6	
	C. Polvos de amianto	43	1	44	
	D. Otros polvos de minerales	68	13	81	
	E. Metales sintetizados	12	0	12	
	F. Escorias de Thomas	0	0	0	
	G. Polvo de aluminio	1	0	1	
	H. Sustancias de alto peso molecular	214	122	336	
	I. Sustancias de bajo peso molecular	127	93	220	
	J. Antimonio y derivados	1	0	1	
	K. Berilio y sus compuestos	0	1	1	
	Total	611	239	850	4,55%
5		710	532	1.242	6,64%
6		53	9	62	0,33%
	TOTAL EP	10.945	7.755	18.700	

EP: Enfermedades profesionales; CEPROSS: comunicación de enfermedades profesionales de la Seguridad Social.
Grupos EP: 1: agentes químicos; 2: agentes físicos; 3: agentes biológicos; 4: inhalación de sustancias y agentes no comprendidos en otros apartados; 5: de la piel causadas por sustancias y agentes no comprendidos en alguno de los otros apartados; 6: agentes carcinógenos.

o no ser sospechada. En general, sólo en el contexto de un antecedente de exposición conocida a un agente podremos emitir un diagnóstico correcto. El examen físico es de escasa utilidad. No obstante, realizaremos una exploración física general y buscaremos signos inflamatorios en la piel, ojos, orofaringe o nariz. Pondremos especial atención a la presencia de signos de insuficiencia respiratoria aguda (taquipnea, taquicardia, uso de musculatura accesoria de la respiración) o crónica (cianosis, acropaquias) y realizaremos una auscultación respiratoria valorando la presencia, localización y extensión de roncus, sibilantes o crepitantes.

DIAGNÓSTICO

El abordaje de las EPO debe ser multidisciplinario, haciéndose necesaria la participación de neumólogos, inmunólogos, alergólogos, médicos del trabajo, epidemiólogos y toxicólogos. La relación entre la enfermedad del trabajador y su ambiente laboral debe basarse en datos objetivos ya que el diagnóstico de una patología ocupacional implica un cambio de trabajo, un derecho a una posible compensación económica, una enfermedad que debe resolverse y la posibilidad de que otros empleados la desarrollen en un futuro más o menos inmediato. Por ello, para el diagnóstico de una EPO es necesario identificar el agente causal y demostrar una relación entre éste y la enfermedad respiratoria. No obstante, esto es difícil ya que la causa no suele estar presente en todos los casos, muchas veces ésta no es única y, además, puede no generar enfermedad en todos los casos en los que hay exposición. La valoración de la causalidad también se complica dada la frecuente existencia de factores modificadores de efecto que determinan que ante una

exposición únicamente acabe presentando enfermedad un subgrupo de los sujetos expuestos (susceptibilidad individual). La valoración adecuada de una EPO debe integrar: 1) datos clínicos; 2) estudios de imagen; 3) pruebas de función pulmonar (PFP); 4) resultados de otras pruebas diagnósticas solicitadas y los estudios realizados en la empresa.

1. **Historia clínica.** Debe ser exhaustiva, meticulosa y dirigida, recogiendo datos generales sobre su residencia habitual, nivel socioeconómico, hábitos tóxicos, antecedentes personales y familiares de atopia, enfermedades respiratorias previas, medicación actual o previa. Realizaremos una historia ocupacional detallada con una relación cronológica de todos los trabajos, incluyendo actividades de ocio, y preguntaremos sobre la presencia de agentes físicos, químicos o biológicos potencialmente dañinos así como la duración e intensidad de la exposición a cada uno de ellos. Es importante hacer un registro de toda la sintomatología con fecha de comienzo e intervalo entre la exposición y su aparición. También indagaremos sobre la clínica durante la jornada laboral y si mejora en casa, durante los fines de semana o en las vacaciones. Por último, hay que conocer las medidas preventivas utilizadas y si hay otros trabajadores afectados de forma similar (Tabla II).
2. **Estudios de imagen.** Los hallazgos radiológicos son inespecíficos frecuentemente y dependen del tipo de exposición y del estadio evolutivo de la enfermedad. La radiología simple de tórax es muy poco sensible por lo que ante una sospecha de EPO deberemos realizar una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax. La TCAR puede poner de manifiesto una afectación intersticial u otras lesiones no evidenciables en la radiología simple de tórax[9]. En las enfermedades por exposición a materia particulada orgánica podemos encontrar un patrón intersticial difuso o infiltrados alveolares parcheados.
3. **PFP.** Proporcionan información importante tanto en estudios longitudinales de poblaciones de trabajadores, como en aquellos transversales y prospectivos en los que se emplean como una variable que puede relacionarse con otros indicadores biológicos y con los niveles de exposición laboral a un agente determinado. Son útiles para conocer el estado de salud del trabajador, identificar a sujetos con riesgo de aparición de enfermedades respiratorias, para la valoración de incapacidad laboral y en la evaluación de la respuesta a un tratamiento instaurado o tras el cese de la exposición laboral. Las PFP deben realizarse siguiendo los criterios de calidad establecidos por las normativas nacionales o internacionales. Se considera como límite inferior de la normalidad para la mayoría de las variables el 80% del valor teórico, aunque la normalidad la dará el histórico de las PFP del sujeto por lo que es necesario realizarlas antes de que éste inicie su actividad laboral. La espirometría es la PFP básica, debiendo clasificarla como obstructiva, restrictiva o mixta. Se considera obstructiva cuando la relación FEV1/FVC es inferior a 0,7, restrictiva si la FVC es inferior al 80% y mixta cuando ambos criterios están presentes.

Tabla II. Datos de la historia clínica en la enfermedad pulmonar ocupacional

Datos generales
• Edad, peso, talla y raza
• Residencia habitual y nivel socioeconómico
• Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, drogas)
• Antecedentes personales y familiares de atopia
• Enfermedades respiratorias previas
• Tratamientos realizados y medicación actual
Historia ocupacional detallada
• Relación cronológica de todos los trabajos anteriores y actividades de ocio
• Materiales utilizados en su trabajo y actividades de ocio
• Intensidad y duración de la exposición a cada uno de ellos
• Fecha de comienzo de los síntomas e intervalo entre la exposición y su aparición
• Medidas de prevención usadas
• Situación clínica durante la jornada laboral y si mejora en casa, durante los fines de semana o en las vacaciones
• Medidas de prevención utilizadas y si hay otros trabajadores afectados de forma similar

Tabla III. Grados de deficiencia respiratoria

Variables PFP	Grado 1: 0% No deficiencia corporal total	Grado 2: 10-25% Deficiencia corporal total leve	Grado 3: 26-50% Deficiencia corporal total moderada	Grado 4: 51-100% Deficiencia corporal total grave
FVC	≥ 80%	60-79%	51-59%	≤ 50%
FEV1	≥ 80%	60-79%	41-59%	≤ 40%
FEV1/FVC	≥ 0,70			
DLCO	≥ 70%	60-69%	41-59%	≤ 40%
VO_2max	> 25 ml/kg/min	20-25 ml/kg/min	15-20 ml/kg/min	< 15 ml/kg/min

Todos los valores hacen referencia a su porcentaje sobre los valores teóricos según edad, talla, sexo y raza de los sujetos. PFP: pruebas de función pulmonar; FVC: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión para el monóxido de carbono; VO_2max: consumo máximo de oxígeno.

Para el estudio de las EPO también suele ser preciso determinar los volúmenes pulmonares estáticos y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) corregida al volumen alveolar (DLCO/VA o KCO). La medida de la KCO en un sujeto que inicia una actividad laboral está justificada en base al gran número de tóxicos ocupacionales que producen afectación pulmonar. Para valorar el grado de incapacidad también necesitamos una gasometría arterial. Las pruebas de esfuerzo (prueba de 6 minutos marcha, tapiz rodante y bicicleta ergométrica) estarán indicadas cuando las pruebas anteriores no sean concluyentes o cuando los síntomas no se correlacionen con las alteraciones observadas en las PFP[18]. Las variables más útiles determinadas en las pruebas de esfuerzo son: consumo de O_2, producción de CO_2, umbral anaeróbico, ventilación minuto y frecuencia cardiaca. Tras realizar las PFP emitiremos un informe de evaluación de la incapacidad laboral que deberá indicar: a) valoración de normalidad o anormalidad y su cuantificación; b) si se presenta en reposo y/o ejercicio; c) qué variable o variables de las PFP son las más apropiadas para la evaluación y seguimiento de la anormalidad y establecer los intervalos de tiempo adecuados para su revisión; d) si la anormalidad se presume reversible o permanente; e) grado de deficiencia respiratoria y su impacto en las actividades de la vida diaria (Tabla III).

Las PFP son de gran ayuda para establecer el diagnóstico de asma relacionado con el trabajo (ART). Deberemos sospechar ART en cualquier caso de asma que se inicia o que se agrava en la vida adulta, debiendo diferenciar dos situaciones: 1) asma ocupacional (AO), que es el asma producida por la inhalación de determinados agentes en el lugar de trabajo; 2) asma agravada por el trabajo (AAT), que es el asma ya existente que se agrava en el lugar de trabajo. En este caso siempre hay que descartar un AO. El AO se define por la presencia de una limitación variable al flujo aéreo, asociada o no a hiperrespuesta bronquial e inflamación de la vía aérea, que es debida a exposición a agentes presentes en el medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del mismo[19]. En función del mecanismo de acción y de la existencia o no de periodo de latencia, se distingue AO inmunológica o con periodo de latencia y AO no inmunológica o sin periodo de latencia. El AO inmunológico puede estar mediado o no por IgE, aceptándose que agentes con alto peso molecular generan una respuesta mediada por IgE y los de bajo peso molecular no aunque algunos, como isocianatos, persulfatos y metales, pueden causar asma por un mecanismo IgE dependiente. Su diag-

nóstico se basa en la historia clínica y su relación con la exposición ocupacional para lo que nos ayudaremos de las PFP y la demostración de sensibilización, cuando el mecanismo está mediado por la IgE. En cuanto al AO no inmunológica o sin periodo de latencia, también conocido como síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea (SRDVA), generalmente se relaciona con la inhalación de altas concentraciones de agentes irritantes y su diagnóstico se realiza mediante criterios clínicos. Los criterios diagnósticos para el AO y SDRVA se reflejan en la Tabla IV. Una prueba de broncoprovocación específica positiva nos da el diagnóstico de certeza de AO[20].

4. En trabajadores expuestos a inhalantes potencialmente alergénicos puede ser necesaria la realización de estudios inmunológicos (pruebas cutáneas, determinación de IgE específica por métodos de ELISA e *inmunobloting*, estudio de inmunidad celular). Para la medición de agentes químicos podemos usar técnicas de cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta resolución o de espectrofotometría. Para determinados agentes causantes de neumoconiosis, como sílice o asbesto, las técnicas utilizadas para su cuantificación son la difracción de rayos-X y la microscopia electrónica, respectivamente. En algunos casos, como los isocianatos, existen equipos que permiten una lectura directa y de forma continua, al realizar el análisis simultáneamente junto con la recogida[21]. También podemos investigar tóxicos o minerales en sangre, orina, esputo o tejidos. Estos estudios pueden ser inmunológicos, citológicos o histológicos. Las muestras pueden ser obtenidas de sangre periférica o del pulmón mediante diferentes técnicas (lavado broncoalveolar, biopsia bronquial, biopsia transbronquial, transtorácica, toracoscópica o mediante toracotomía exploradora).

Tabla IV. Criterios para la definición de AO y SDRVA propuestos por el ACCP

Criterios AO

- Diagnóstico de asma
- Comienzo del asma después del inicio de un trabajo
- Asociación entre los síntomas de asma y el trabajo
- Uno o más de los siguientes criterios:
  - Exposición en el lugar de trabajo a un agente de riesgo de provocar asma
  - Cambios en el FEV1 o en el PEF en relación con el trabajo
  - Cambios en la hiperreactividad bronquial en relación con el trabajo
  - Respuesta positiva a una prueba de provocación bronquial
  - Relación clara entre el comienzo del asma y una exposición sintomática a agentes irritantes en el lugar de trabajo

Criterios de SDRVA

- Ausencia de afectación pulmonar previa
- Presentación de los síntomas después de una única exposición o accidente
- Exposición a gas, tabaco, humo o vapor de propiedades irritantes que se encuentre a altas concentraciones
- Inicio de los síntomas en las 24 horas siguientes a la exposición, con persistencia de los mismos al menos durante tres meses
- Síntomas similares al asma
- Presencia de obstrucción bronquial en las pruebas de función pulmonar
- Presencia de hiperreactividad bronquial
- Exclusión de otra enfermedad pulmonar

AO: asma ocupacional; SDRVA: síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea; ACCP: American College of Chest Physicians*; FEV1: volumen de flujo espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: pico de flujo espiratorio máximo.*

PREVENCIÓN

La aplicación práctica de medidas preventivas ha constituido uno de los avances más importantes en la medicina moderna de la segunda mitad del siglo XX. No obstante, la prevención no siempre es posible pues muchos sujetos pueden estar expuestos a un agente cuya toxicidad no es reconocida laboralmente o lo es con posterioridad. Esto puede relacionarse con:

- Existencia de un largo periodo de latencia entre la exposición laboral y la aparición de enfermedad respiratoria.

Tabla V. Principios básicos para el control y prevención de las EPO

- Sustitución del agente tóxico inhalado, por otro no tóxico o menos tóxico
- Métodos eficaces de almacenamiento y transporte de sustancias tóxicas
- Automatización de los trabajos en aquellas zonas de alto riesgo
- Uso de sistemas de humidificación, ventilación o de flujo laminar que reduzcan la concentración del agente inhalado hasta niveles aceptables en el área de trabajo
- Uso de equipos de protección respiratoria
- Rotación del personal. En caso de sujetos sensibilizados a una sustancia es necesario el cambio de puesto de trabajo o incluso el cambio de trabajo
- Establecer programas educacionales sobre prevención de riesgos y deshabituación tabáquica
- Realizar exámenes médicos en salud para identificar a trabajadores con riesgo para EPOC o asma y practicar exámenes periódicos, anuales o semestrales, para los trabajadores más expuestos

EPO: enfermedad pulmonar ocupacional; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- Reacción pulmonar inespecífica que dificulta su asociación con un agente.
- Factores de susceptibilidad individual.
- Existencia de problemas respiratorios previos.
- Gran cantidad de nuevos compuestos introducidos anualmente.
- Razones políticas y/o económicas.

Los principios básicos para el control y prevención de las EPO son recogidos en la Tabla V.

Existe una Comisión Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo que en el año 1999 creó un grupo de trabajo encargado de establecer protocolos de vigilancia sanitaria específica. En Neumología son de interés los del AO, exposición al amianto, alveolitis alérgica extrínseca, silicosis y otras neumoconiosis que pueden ser consultadas en extenso en la página web sobre salud laboral del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC: Salud Laboral. http://www.msc.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/saludLaboral/).

Los datos derivados de los estudios epidemiológicos y de los ensayos animales han sido claves para identificar agentes ambientales y laborales que suponen un riesgo para la salud de los individuos y en la orientación del desarrollo de las estrategias de control. En la actualidad, sigue siendo de vital importancia el desarrollo de estudios epidemiológicos y de investigación de las enfermedades laborales. Aún hay que definir los riesgos para la salud procedentes de numerosas exposiciones laborales y solucionar interrogantes importantes respecto a los mecanismos mediante los que muchos agentes provocan enfermedad respiratoria. Estos interrogantes se solucionarán mediante enfoques de investigación que integren o potencien la colaboración entre epidemiólogos, clínicos e investigadores. La dimensión de la patología respiratoria ocupacional es preocupante, no sólo por las cifras que se conocen, sino por su infradiagnóstico y por la aparición de nuevos agentes capaces de generar EPO, siendo prioritario que desde los Servicios de Vigilancia Epidemiológica y los Servicios de Salud se tomen las medidas adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Losada E, Aragonés S. Asma Ocupacional: Concepto, mecanismos patogénicos y métodos diagnósticos. En: Asma Ocupacional. Barcelona: SEA e IC. Prous Editores; 1995. p. 1-22.
2. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? Am J Med 1999; 107: 580-7.
3. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 280-305.
4. Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 519-28.
5. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 2002; 156: 738-46.
6. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 22: 462-9.
7. Blanc PD, Torén K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 251-7.

8. Weill H, Jones RN. Enfermedades Pulmonares Laborales. En: Fishman AP, ed. Tratado de Neumología. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 1991. p. 716-52.
9. Fraser R, Muller LN, Colman N, Pare PD. Inhalación de polvo inorgánico (Neumoconiosis). En: Fraser RS, Muller LN, Colman N, Pare PD, eds. Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 2370-469.
10. Quirce S. Etiopatogenia del asma ocupacional. Arch Bronconeumol 2003; 39: 18-21.
11. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population based study (ECRHS-II). Lancet 2007; 370: 336-41.
12. Poonai N, van Diepen S, Bharatha A, Manduch M, Deklaj T, Tarlo SM. Barriers to diagnosis of occupational asthma in Ontario. Can J Public Health 2005; 96: 230-3.
13. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med 2005; 62: 290-9.
14. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. Thorax 2009; 64: 6-12.
15. Martínez C. Neoplasia pulmonar asociada a la exposición laboral. Arch Bronconeumol 2003; 39: 15-7.
16. RD 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro.
17. Orden TAS/1/2007, de 2 de enero, por la que se establece el modelo de parte de enfermedad profesional, se dictan normas para su elaboración y transmisión y se crea el correspondiente fichero de datos personales. BOE de 4 de enero de 2007.
18. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211-77.
19. Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definitions and classification of asthma in the workplace. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. Asthma in the worplace. 3ª ed. New York: Marcel Dekker; 2006. p. 1-8.
20. Vandenplas O, Cartier A, Malo JL. Occupational challenge test. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. Asthma in the workplace. 3ª ed. New York: Marcel Dekker; 2006. p. 227-52.
21. Muñoz X, Cruz MJ. Medición de contaminantes ambientales. Arch Bronconeumol 2003; 39: 6-8.

39

Enfermedad tromboembólica venosa. Profilaxis

C. Rodríguez Matute, R. Santiago Villalobos

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en pacientes hospitalizados, con alto coste y consumo de recursos[1]. El término enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba entidades clínicas como la trombosis venosa profunda (TVP) en los miembros inferiores o superiores y su mayor complicación, el tromboembolismo pulmonar (TEP).

La necesidad de realizar tromboprofilaxis se respalda gracias a la aportación de la literatura científica, al conocimiento más exhaustivo de los factores de riesgo de los pacientes y a la identificación de los efectos adversos de dicha profilaxis. Pero además viene apoyada, entre otros, por los siguientes datos:

- Su elevada prevalencia: tasa de ETV de 74/100.000 habitantes y año[2]. . El estudio VITAE[3] estimó que en el 2004 hubo en nuestro país 1.975.398 personas en riesgo, por causa médica o quirúrgica, de sufrir una ETV.
- Los pacientes hospitalizados tienen al menos un factor de riesgo para ETV. El 4‰ de los hospitalizados por cualquier causa sufrieron una ETV durante su ingreso siendo el 74% pacientes médicos. La mortalidad por TEP es del 11,6% frente al 2,3% por TVP[2]. El TEP es la causa de muerte hospitalaria más comúnmente prevenible.
- Dificultad diagnóstica: la ETV adquirido en el hospital por lo general es clínicamente silente.
- La mayoría de las TVP sintomáticas asociadas con la admisión hospitalaria ocurre después del alta[4].
- La profilaxis resulta costo-beneficiosa[5] frente a la no aplicación de ésta teniendo en cuenta las estancias hospitalarias, los fármacos utilizados y su administración, las técnicas diagnósticas a emplear y las posibles indemnizaciones.
- Consecuencias de la falta de prevención: TEP fatal, incremento del riesgo de recidivas, síndrome postrombótico crónico, hipertensión pulmonar.

Teniendo en cuenta estas consideraciones debemos preguntarnos a qué tipo de pacientes es necesario aplicarla. Para ello establecemos tres grupos de riesgo: los propios del paciente (Tabla I), los derivados de intervenciones quirúrgicas (Tabla II) y los asociados a procesos médicos (Tabla III).

Una vez establecidos estos grupos de riesgo aplicaremos la profilaxis como se recomienda en el conjunto de los consensos nacionales e internacionales al respecto[6-8] apoyados por la disponibilidad de las distintas opciones en cada centro sanitario.

TIPOS DE PROFILAXIS

Métodos físicos

Se asume que estos métodos usados como única forma de profilaxis son efectivos para los

Tabla I. Factores de riesgo del propio paciente

Adquiridos	Congénitos	Otros
Edad avanzada	Déficit de antitrombina	Policitemia vera
Antecedentes de ETEV	Déficit de proteína C	Trombocitosis
Inmovilización reciente:	Déficit de proteína S	HPN
• Por fractura o vendaje en EEII	Factor V Leiden	Síndrome nefrótico
• Por enfermedad médica (IC grado III-IV de la NYHA, exacerbación de la EPOC, sepsis, AVCA)	Gen 20210 A de la protrombina	EII
Cáncer (metástasis)	Disfibrinogenemias	Síndrome de Behçet
Obesidad	Hiperhomocistinemia	LES
Embarazo, puerperio	Elevación del factor VIII	Antipsicóticos
Toma de estrógenos, tamoxifeno		
TVS, varices		
Síndrome antifosfolípido		
Tratamiento antipsicótico		
Cirugía mayor reciente		

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; EEII: extremidades inferiores; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Herat Association; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AVCA: accidente vascular cerebral agudo; TVS: trombosis venosa superficial; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; EII: enfermedad Inflamatoria Intestinal; LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla II. Categorías de riesgo en cirugía y recomendaciones del uso de profilaxis en la ETV

Categorías de riesgo en cirugía*	Recomendaciones profilácticas
Riesgo bajo	Movilización precoz persistente
• Cirugía menor (< 30 minutos)	
• Paciente < 40 años	
• No factores de riesgo	
Riesgo moderado	HBPM a altas dosis
• Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo	HNFDB/12 h
• Cirugía menor en 40-60 años	
• Cirugía mayor en < 40 años sin factores de riesgo	
Riesgo alto	
• Cirugía menor en > 60 años	HBPM a altas dosis
• Cirugía mayor en > 40 años	HNFDB/8 h
• Cirugía mayor y factores de riesgo	Fondaparinux
Riesgo muy alto	
• Cirugía mayor en > 40 años y antecedente de ETV	HBPM a altas dosis
• Cáncer	HNFDB/8 h
• Trombofilia	Fondaparinux
• Traumatismos graves	Combinado con métodos físicos
• Fractura o artroplastia de cadera o rodilla	
• Lesión medular espinal	

**Modificado de Geerts WH et al.[15], Gallus et al.[16] y Nicolaides et al[17]. ETV: enfermedad tromboembólica venosa.*

Tabla III. Factores de riesgo asociados con procesos médicos

Neoplasia
Insuficiencia cardiaca
Infección aguda grave
Enfermedad inflamatoria intestinal
AVCA con parálisis de MMII
EPOC
Infarto agudo de miocardio
Diabetes mellitus
Hiperhomocistinemia
Infección por VIH
Síndrome nefrótico
Trombofilia
Vasculitis (Behçet, Wegener)
Traumatismo mayor
Obesidad (IMC > 28)

pacientes de los grupos de riesgo bajo, así como en aquellos en los que se consideraría elevado el riesgo hemorrágico inducido por los agentes farmacológicos. Pueden utilizarse en asociación con fármacos. Objetivo de estos métodos: prevención de la estasis venosa.

- **Medidas físicas generales.** Posición de Trendelemburg para facilitar el retorno venoso en pacientes encamados. Evitar la posición declive de las piernas cuando el paciente permanezca sentado. Deambulación precoz y persistente.
- **Vendaje elástico o medias de compresión gradual (MCG).** Óptimo con un perfil de presión a partir de 18 mmHg en el tobillo, decreciendo la presión en dirección al muslo. Su función es reducir el diámetro de las venas de las pantorrillas, restaurar la insuficiencia valvular, acelerar el flujo venoso y aumentar la actividad fibrinolítica de la pared venosa.
- **Compresión neumática intermitente (CNI).** Botas o polainas hinchables que generan ciclos de compresión (10 segundos cada minuto a una presión de 35-40 mmHg) que se transmiten al sistema venoso del pie y pantorrillas y determina su vaciado en dirección proximal. Consiguen una reducción del riesgo de TVP entre el 60-80%[9].
- **Bomba pedia venosa.** Mejora el retorno venoso al producir un aplanamiento del arco plantar, similar al que se produce con el apoyo y la marcha.

La octava Conferencia de Consenso del *American Collage of Chest Physicians* (ACCP)[7] recomienda que se utilicen principalmente en pacientes con alto riesgo de hemorragias (grado 1A) o como complemento a una profilaxis basada en medidas farmacológicas (grado 2A), dirigiendo una especial atención a asegurar una utilización apropiada y un cumplimiento óptimo del dispositivo mecánico (grado 1A).

Métodos farmacológicos

Como medicamentos anticoagulantes conocemos a un conjunto heterogéneo de fármacos cuya utilidad clínica se basa en el enlentecimiento de la coagulación sanguínea a través de tres mecanismos de acción: la potenciación de la antitrombina, la interferencia en la síntesis de proteasas dependientes de la vitamina K y el bloqueo directo de la trombina.

Heparina no fraccionada (HNF)

Su acción antitrombótica se debe a la capacidad de potenciar la actividad de la antitrombina. Presenta marcadas interacciones que contribuyen a la variabilidad en la respuesta anticoagulante de cada individuo. La cinética de eliminación es compleja y su vida media depende de la dosis. La vía de administración habitual es la endovenosa en perfusión continua mediante bomba. La administración discontinua da lugar a una mayor dosis diaria y a un mayor riesgo hemorrágico. La vía subcutánea sería igualmente eficaz si se reparte la dosis total diaria en dos-tres inyecciones.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Se obtienen a partir de la HNF mediante despolimerización de sus cadenas. Presentan escasas interacciones por lo que su biodisponibilidad es elevada, su cinética de eliminación, regular, y

una vida media más prolongada e independiente de la dosis. Son tan eficaces y seguras como la HNF y más fáciles de utilizar. Presenta una relación más predecible entre la dosis y la respuesta, por lo que pueden dosificarse según el peso sin necesidad de controles periódicos. Se administran por vía subcutánea abdominal una vez al día. Deben administrarse con precaución en la insuficiencia hepática grave, en la insuficiencia renal grave, en la hipertensión arterial no controlada y en la retinopatía hipertensiva o diabética.

Anticoagulantes orales

Actúan interfiriendo competitivamente con la vitamina K ya que poseen una similitud estructural con ella. En nuestro país están comercializadas la acenocumarina y la warfarina, siendo la primera la más empleada. Debe ajustarse la dosis utilizando el tiempo de protrombina mediante el INR (*International Normalized Ratio*). Debido a la necesidad de monitorización con el fin de ajustar las dosis y obtener el nivel de anticoagulación adecuado, así como el riesgo potencial de complicaciones hemorrágicas, son poco utilizados como profilaxis primaria.

Fondaparinux

Actúa inhibiendo al factor Xa sin presentar actividad antitrombina. Es el fármaco más actual dentro de las posibilidades de profilaxis farmacológicas. Se administra por vía subcutánea una vez al día. Debe usarse con precaución en la insuficiencia hepática y la renal. En caso de sobredosificación el sulfato de protamina no es efectivo.

Profilaxis en pacientes sometidos a cirugía

El riesgo de presentación de ETV postoperatoria aumenta en proporción al número de factores de riesgo que concurran en cada paciente, la intervención practicada, la duración de la intervención, el tipo de anestesia aplicada y la inmovilización postoperatoria.

Entre los mecanismos de acción que intervienen en la formación de los trombos, además de la tríada de Virchow, cabe destacar la activación de la coagulación potenciada por la liberación de tromboplastina a partir de los tejidos lesionados y la hemólisis inducida en el área quirúrgica.

La tendencia en los países europeos de iniciar la profilaxis preoperatoria 12 h antes de la intervención se apoya en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados publicados. En cambio en Norteamérica la tendencia es la de iniciar la profilaxis 12 h después de la intervención[9].

La cirugía mayor es uno de los más importantes factores de riesgo para la ETV al que tendremos que añadir los propios del paciente, adquiridos o congénitos (Tabla I), el tipo de anestesia, la duración de la intervención y la infección postoperatoria.

La tromboprofilaxis reduce el riesgo de ETV hasta en un 60% en la **cirugía general**.

La profilaxis con HBPM o con HNF a bajas dosis no presenta diferencia en cuanto a la eficacia y sí en el riesgo de hemorragia que es dependiente de la dosis de HBPM[10]. El fondaparinux es tan eficaz y seguro como la HBPM.

En pacientes con importante riesgo de hemorragia se recomienda el uso combinado de fármacos y métodos físicos al menos hasta que disminuya el riesgo de hemorragia.

Para las recomendaciones de profilaxis en cirugía general consultar la Tabla II.

Se recomienda la profilaxis mantenida hasta el alta hospitalaria. Si el paciente ha sufrido una cirugía oncológica o tiene antecedentes de ETV la profilaxis se mantendrá, con HBPM, durante al menos 28 días tras el alta[7].

En cuanto al **tipo de anestesia** utilizada, algunos autores sugieren que el riesgo de ETV es menor si se emplea anestesia espinal o epidural comparada con la general[11]. El hematoma espinal tras la colocación de un catéter epidural, en pacientes que reciben tromboprofilaxis, es inusual[12].

Recomendaciones en pacientes en los que se utiliza punción neuroaxial, colocación o retirada de un catéter[6]:

- Con respecto a los pacientes que recibieron HBPM en el preoperatorio: realizar la anestesia pasadas 12 horas de la administración de la HBPM. Administrar la siguiente dosis de HBPM pasadas al menos 6 horas.

Tabla IV. Dosificación de los anticoagulantes empleados en la profilaxis de la ETV

	Nombre genérico/comercial	Dosis/día en riesgo bajo-moderado	Dosis/día en riesgo alto
HBPM	Bemiparina (Hibor®)	2.500 U	3.500 U
	Dalteparina (Boxol®, Fragmin®)	2.500 U	5.000 U
	Enoxaparina (Clexane®, Decipar®)	2.000 U (20 mg)	4.000 U (40 mg).
	Nadroparina (Fraxiparina®)	2.850 U (0,3 ml)	3.800 U (0,4 ml) < 70 kg 5.700 U (0,6 ml) > 70 kg
	Tinzaparina (Innohep®)	3.500 U (0,35 ml)	4.500 U (0,45 ml)
ACO	Acenocumarol (Sintrom®) Warfarina (Aldocumar®)	Variable para mantener INR entre 2-3	
Inhibidor del FXa	Fondaparinux (Arixtra®)		2,5 mg/24 h
HNF	Varios en mercado	5.000 UI/12 horas	5.000 UI/8 horas

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ACO: anticoagulantes orales.

- En pacientes que reciben fondaparinux se recomienda un intervalo de 36 h entre la última dosis de este fármaco y la retirada del catéter de analgesia y esperar 12 h hasta la administración de la siguiente dosis.

El principio activo a utilizar, las dosis recomendadas y las distintas presentaciones comerciales que disponemos en nuestro país quedan reflejados en la Tabla IV.

A pesar de que el riesgo de ETV tras el uso de **cirugía laparoscópica** es desconocido, en la octava conferencia de consenso se recomienda, si los factores de riesgo para la ETV están presentes, las mismas opciones profilácticas que en la cirugía abierta (grado 1C).

La **cirugía urológica** suele realizarse a pacientes que presentan factores de riesgo que aumentan la incidencia de ETV. Se recomienda por ello el uso sistemático de HBPM. Otras opciones son la HNF a bajas dosis dos o tres veces al día, MCG y/o CNI antes de la intervención y hasta que el paciente inicie la deambulación (grado 1B). En pacientes con múltiples factores de riesgo se recomienda la combinación de varios métodos (grado 1C).

La práctica de procedimientos transuretrales se consideran de bajo riesgo por lo que la movilización precoz y persistente es la mejor medida profiláctica.

En pacientes con **cirugía ginecológica** mayor por enfermedad benigna sin factores de riesgo se recomienda HBPM a dosis de riesgo moderado (grado 1A), HNF a dosis bajas dos veces al día (grado 1A) o CNI iniciada antes de la intervención y manteniéndola hasta la deambulación del paciente (grado 1B). Si se asocian factores de riesgo para ETV se recomienda profilaxis sistemática con fármacos a dosis de alto riesgo, CNI sola hasta el alta hospitalaria o combinación de varios métodos (grado 1A).

La complicación más frecuente y grave de la **cirugía ortopédica** es, sin duda, la enfermedad tromboembólica. La incidencia de TVP sin profilaxis oscila entre el 40 y el 60% y la del TEP entre el 3 y el 28%. Esta cirugía incluye la artroplastia de cadera, la cirugía por fractura de cadera y la artroplastia de rodilla siendo en esta última donde la incidencia de TVP es mayor.

El fármaco más utilizado en España es la HBPM.

En pacientes con artroplastia de cadera pueden usarse[6] (grado 1A):

- HBPM a dosis de alto riesgo 12 h antes o 12-24 h después de la intervención, o 4-6 h después de la cirugía a la mitad de la dosis de alto riesgo con incremento a dosis plena al día siguiente.
- Fondaparinux a 2,5 mg/día 6-8 h tras la intervención.

Se indicará la misma profilaxis en la cirugía por fractura de cadera.

En los pacientes con artroplastia de rodilla se recomienda la misma profilaxis pero el uso óptimo de la CNI constituye una buena alternativa (grado 1B).

Debe mantenerse la profilaxis a esas dosis al menos durante 10 días, recomendándose que se mantenga hasta 28-35 días tras la intervención con HBPM y hasta 21 días con el fondaparinux.

Salvo para los pacientes que presentan factores de riesgo para ETV o mantienen complicaciones, no se recomienda el uso rutinario de tromboprofilaxis farmacológica tras artroscopia de rodilla y sí una temprana movilización.

La profilaxis en neurocirugía está justificada al presentar un riesgo moderado de ETV. Los factores que aumentan el riesgo son: cáncer (sobre todo en los meningiomas), cirugía intracraneal más que la medular, procedimientos prolongados, debilidad de los miembros inferiores y la edad avanzada[13]. Como pautas generales recomendamos:

- Métodos físicos: son más efectivos los sistemas de CNI previamente a la intervención (grado 1A).
- La HBPM postoperatoria (grado 2A) y la HNF a dosis bajas preoperatoria (grado 2B) pueden ser una alternativa a las medidas anteriores. La dosis a usar son las recomendadas en cirugía mayor y en función de los factores de riesgo de cada paciente.
- La combinación de ambos métodos proporciona un grado de protección adicional superior al de ambos métodos por separado por lo que se recomienda en los pacientes de alto riesgo (grado 2B).

En pacientes sometidos a **cirugía espinal**, si no existe factor de riesgo asociado, se recomienda no utilizar habitualmente ninguna modalidad de tromboprofilaxis, aparte de la movilización precoz y persistente. Si existen factores de riesgo asociados se recomiendan las siguientes opciones:

- HNF postoperatoria a dosis bajas (grado 1B).
- HBPM postoperatoria (grado 1B).
- CNI perioperatoria (grado 1B).
- HNF a dosis bajas o HBPM combinado con el uso óptimo de métodos mecánicos (grado 2C) si existen múltiples factores de riesgo.

Se recomienda profilaxis para la ETV a todos los pacientes con **lesión medular aguda** (grado 1A). Se recomienda profilaxis con HBPM y, como alternativas HNF a dosis baja, más CNI. Durante la fase de rehabilitación se debe mantener el tratamiento profiláctico con HBPM o anticoagulantes orales (INR: 2-3).

Los pacientes que sufren **traumatismos**, con al menos un factor de riesgo de ETV, deben recibir tromboprofilaxis (grado 1A). Se recomienda el uso de HBPM tan pronto como se considere seguro, utilizando la profilaxis mecánica con CNI o MCG si se retrasa el momento de utilizar éstas o si está contraindicada en ese momento debido a hemorragia activa o riesgo elevado de esta complicación (grado 1B). La tromboprofilaxis debe mantenerse hasta el alta hospitalaria, incluyendo el periodo de rehabilitación (grado 1C), o después de ésta si el paciente presenta alteraciones graves de la movilidad (grado 2C).

Profilaxis en pacientes con patología médica

Más del 50% de las complicaciones tromboembólicas sintomáticas y más del 70% de los TEP fatales se dan en pacientes no quirúrgicos. En los pacientes hospitalizados la ETV se asocia a un mayor número de recurrencias, a más muertes debidas a TEP y a más complicaciones hemorrágicas si se comparan con los pacientes quirúrgicos[14].

La escala de ponderación de riesgo más completa en nuestro medio, desarrollada para la profilaxis de la ETV en pacientes médicos, es la guía PRETEMED (Tabla V).

Tras la aplicación de esta escala identificamos los grupos de pacientes con riesgo moderado-alto (peso a partir de 4) y administramos, de forma rutinaria, tromboprofilaxis salvo que exista contraindicaciones específicas. Generalmente debe mantenerse la profilaxis mientras persista el riesgo elevado o durante un tiempo prudencial después de que éste cese. En los pacientes con bajo riesgo no se recomienda profilaxis farmacológica, siendo suficiente la movilización precoz, los movimientos pasivos y las MCG.

Tabla V. Cálculo del riesgo de ETV en procesos médicos e indicación de profilaxis (guía PRETEMED)

Pesos ajustados

	1	2	3
Procesos precipitantes	• Embarazo/puerperio* • Viajes en avión > 6 h	• Neoplasia • IC grado III • Infección aguda grave • EII activa	• EPOC descompensada • AVC con plejía de MMII • IAM • IC grado IV • Mieloma + QT**** • Traumatismo de MMII sin cirugía
Procesos asociados	• DM • Hiperhomocistinemia • Infección por VIH • Parálisis de MMII • TVS previa	• Síndrome nefrótico • Trombofilia** • TVP previa*** • Vasculitis (Behçet, Wegener)	
Fármacos	• Anticonceptivos hormonales • Antidepresivos • Antipsicóticos • Inhibidores de la aromatasa • Tamoxifeno-raloxifeno • Terapia hormonal sustitutiva	• Quimioterapia	
Otros	• Edad > 60 • Obesidad (IMC > 28) • Tabaquismo (> 35 cig/día) • Catéter venoso central	• Encamamiento > 4 días	

Cálculo del riesgo ajustado (RA)

RA = suma de pesos según los procesos precipitantes + suma de los pesos de otras circunstancias de riesgo

Esta fórmula sólo puede aplicarse si su paciente presenta al menos un proceso precipitante o un proceso asociado con peso ajustado ≥ 2

Recomendaciones de profilaxis de la ETV

Riesgo ajustado	Recomendaciones
1-3	Considerar el uso de medidas físicas
4	Se sugiere profilaxis con HBPM
> 4	Se recomienda profilaxis con HBPM

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IC: insuficiencia cardiaca; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AVC: accidente vásculo-cerebral; MMII: miembros inferiores; IAM: infarto agudo de miocardio; QT: quimioterapia; TVS: trombosis venosa superficial; TVP: trombosis venosa profunda; IMC: índice de masa corporal; HBPM: heparina de bajo peso molecular.
**Peso 3 si: embarazo y trombofilia; peso 4 si: embarazo y TVP previa.*
***Peso 2 si: factor V de Leyden en > 60 años, déficit de proteína S o C, déficit combinado, déficit de antitrombina III, anticuerpo antifosfolípido; peso 1 si: factor VIII > 150% o factor V de Leyden en < 60 años.*
****Peso 3 si: TVP previa espontánea; peso 5 si: TVP previa y trombofilia.*
*****Peso 4 si: mieloma en tratamiento con quimioterapia y talidomida.*

Las dosis recomendadas para las distintas presentaciones farmacológicas y según el riesgo de padecer ETV se encuentran en la Tabla IV.

En términos generales los pacientes médicos ingresados con insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad respiratoria grave y los que estén confinados en cama con otros factores de riesgo adicionales, como cáncer activo, ETV previa, sepsis, enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria intestinal, recomendamos la profilaxis con HBPM a dosis de alto riesgo (grado 1A). Otra opción es la HNF a bajas dosis o el fondaparinux (grado 1A).

En pacientes con factores de riesgo de ETV y en quienes está contraindicada la profilaxis anticoagulante, recomendamos el uso de profilaxis mecánica con MCG o CNI (grado 1A).

El **infarto agudo de miocardio** se considera factor de riesgo medio-alto para ETV. El tratamiento hospitalario del IAM incluye la utilización de HBPM, agentes trombolíticos y AAS, por lo que la recomendación de usar HBPM está presente en el manejo de estos pacientes.

Existe una asociación entre ETV y pacientes con **insuficiencia cardiaca (IC)** grado funcional III-IV de la NYHA con una *odds ratio* de 1,9. Se recomienda profilaxis con HBPM a dosis altas durante el periodo de ingreso hospitalario en los pacientes con IC grado IV y a los de clase III si se asocia a otros factores como la edad > 60 años, obesidad y/o encajamiento. El fondaparinux puede ser una alternativa eficaz.

El riesgo de ETV en el paciente con **EPOC** es mayor si se asocia a una descompensación aguda y/o se encuentra hospitalizado por lo que en estos casos se recomienda profilaxis con HBPM.

La incidencia de TVP en pacientes a las dos semanas de un **accidente cerebral vascular (AVC)** no hemorrágico es del 5,6% y la del TEP del 1,9%. Recomendaciones en paciente con AVC trombótico:

- HBPM durante dos semanas en la fase aguda del AVC en pacientes con bajo riesgo de hemorragia intracraneal.
- HBPM a todos los pacientes durante el periodo de hospitalización.
- HBPM cuando exista paresia de EEII como consecuencia del AVC siempre que se asocie otro factor de riesgo.

El riesgo de ETV en una población con **cáncer** es de 7 veces más que en la población general. Existe una predisposición a la ETV en función del tipo de neoplasia: mayor en páncreas, ovario, cerebro y linfoma. Los pacientes con cáncer sometidos a procedimientos quirúrgicos deben recibir profilaxis según las recomendaciones de los actos quirúrgicos correspondientes ya que éstos duplican el riesgo de desarrollar TVP y triplican el de TEP mortal respecto a los pacientes sin cáncer en similares circunstancias. Los pacientes hospitalizados por una enfermedad médica aguda deben también recibir profilaxis. No está justificada la profilaxis de ETV en pacientes no hospitalizados.

La administración de profilaxis con HBPM reduce la incidencia de ETV en 1 de cada 10 pacientes con infección aguda. Por tanto se recomienda profilaxis en estos pacientes mientras permanezcan encamados. Si no lo están se recomienda si son > de 60 años con algún otro factor de riesgo asociado y en menores de 60 años si coexiste alguna circunstancia patológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology and diagnosis. Circulation 2003; 108: 2726-9.
2. Guijarro R, San Román CM, Perelló JI, Nuño E; Efficiency Group of the Internal Medicine Services of Andalusia; Strategic Plan of the SADEMI (Andalusia Society of Internal Medicine). A study of hospital discharges for venous thromboembolism in the south of Spain. An analysis of 19,170 cases from a regional database from 1998 to 2001. Eur J Intern Med 2005; 16 (4): 279-86.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98 (4): 756-64.
4. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. Arch Intern Med 2002; 162: 1465-71.

5. Avorn J, Winkelmayer WC. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. Circulation 2004; Suppl IV: IV25-32.

6. Otero Candelera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E. Normativa SEPAR sobre la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Bronconeumol 2008; 44 (3): 160-9.

7. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S.

8. Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Guitiérrez Tous R, Marín León I et al. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI; 2007.

9. Greerts WH, Heit JA, Clagett GP. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119: 132S-75S.

10. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY. Meta-analisis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg 2001; 88: 913-30.

11. Hendolin H, Mattila MAK, Poikolainen E. The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the legs after open prostatectomy. Acta Chir Scand 1981;147: 425-9.

12. Llau Pitarch JV, Ferrandis Comes R, García Pérez M. Anestesia locorregional, tromboprofilaxis y su relación con el desarrollo de hematoma espinal. Med Clin 2003; 121: 414-7.

13. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Madrid: Imago Concept Image DEV; 2006.

14. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R et al; RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost 2004; 2: 1892-8.

15. Geerts WH, Heit JA, Claset GP. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119 Suppl: 132-75.

16. Gallus AS, Salzman EW, Hirsh J. Prevention of VTE. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, eds. Haemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 1331-45.

17. Nicolaides AN, Berqvist D, Hull R. Prevention of VTE: international consensus statement. Int Angiol 1997; 16: 3-38.

40

Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento

R. Otero Candelera, D. González Vergara

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad que comprende las trombosis venosas profundas de miembros inferiores y superiores (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) su complicación potencialmente mortal. TVP y EP son consideradas parte de una misma enfermedad con manifestaciones clínicas diversas. Algunos datos sobre la epidemiología de la ETV son que su incidencia se sitúa en torno a 1 por cada 1.000 personas y año, que aumenta con la edad, llegando a 1 por cada 100 personas y año a los 85 años. A los 6 meses recurren aproximadamente el 7% de los casos, más en pacientes con cáncer. La mortalidad a los 30 días es del 12%, generalmente asociada a cáncer, edad avanzada o comorbilidad cardiovascular[1]. La incidencia de TVP en la literatura varía entre 48-230/100.000 habitantes/año, cifras que recogen distintos tipos de población y diferentes métodos de diagnóstico. La TVP suele iniciarse en venas de la pantorrilla, pero también puede desarrollarse en válvulas y confluentes venosos de vena poplítea, femoral o ilíaca. Puede afectar a uno o varios segmentos venosos. El EP se considera responsable del 3,5% anual de la mortalidad de la población y del 10-25% de la mortalidad en pacientes hospitalarios. A pesar de la profilaxis de la ETV se cifra la mortalidad global por TEP en unos 20.000 pacientes/año.

El abordaje del diagnóstico variará dependiendo de la expresión clínica de la ETV, miembros inferiores o repercusión pulmonar. No obstante existirán más coincidencias en cuanto a la actitud terapéutica.

En este capítulo desarrollaremos las claves diagnósticas y el tratamiento de las TVP de mm.ii y del EP.

DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

Sospecha clínica

Los síntomas y signos que hacen pensar en una TVP son muy inespecíficos: el dolor, tumefacción, edema con fóvea, enrojecimiento, impotencia funcional son datos que podemos encontrarnos en otras entidades sin relación con la patología trombótica venosa: rotura de quiste poplíteo, celulitis, insuficiencia venosa crónica, artrosis, etc.

La importancia de la estratificación y ponderación de la sospecha clínica viene de esa inespecificidad clínica que lleva al uso abusivo de los recursos diagnósticos. En este sentido, la escala de estratificación de la sospecha clínica de las TVP más usada y validada en diferentes trabajos ha sido la de Wells[2] (Tabla I). La estratificación de la sospecha clínica podría evitar o disminuir el número de exploraciones necesarias para excluir las TVP.

Tabla I. Modelo de predicción clínica de TVP (Wells)

Variable	Puntos
Edema con fóvea	1
Inflamación desde la raíz del miembro	1
Dolor	1
Inflamación de la pantorrilla > 3 cm que el miembro asintomático (medido a 10 cm bajo la tuberosidad tibial)	1
Circulación colateral venosa superficial (no varicosa)	1
Inmovilización > 3 días o cirugía en las 12 semanas previas	1
Parálisis, paresias o inmovilización reciente de miembros inferiores	1
Antecedente de TVP previa	1
Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos)	1
Diagnóstico alternativo más probable que la TVP	-2

Baja probabilidad: suma de menos de 1 punto.
Moderada probabilidad: suma entre 1-2 puntos (inclusive).
Alta probabilidad: suma de más de 2 puntos.
Improbable: < 2; probable: > o = 2.
(Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein trombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-8.)

Técnicas ecográficas

Entre las técnicas por ultrasonidos para la exploración venosa de los miembros inferiores existen: la ecografía venosa compresiva; la ecografía dúplex, que es la incorporación a la ecografía en modo B del examen Doppler del flujo venoso y el eco-Doppler color, que incorporan la imagen en color según la dirección del flujo sanguíneo. No se ha demostrado que las técnicas ecográficas que incorporan función Doppler o Doppler-color sean superiores a la ecografía compresiva.

El principal criterio diagnóstico de trombosis es la falta de compresibilidad venosa ejercida con la presión con una sola mano a través del transductor. Otros hallazgos ecográficos no son diagnósticos de trombosis en ausencia de incompresibilidad venosa como, por ejemplo, hiperecogenidad intraluminal, distensión venosa, ausencia completa de flujo mediante examen Doppler o Doppler-color, pérdida de respuesta en el flujo venoso a la maniobra de Valsalva.

- **Las limitaciones** a la exploración de los miembros inferiores por ecografía pueden ser debidas a obesidad, edema, dolor extremo a la presión, férulas o diferentes mecanismos de inmovilización. Posibles falsos positivos en esta técnica pueden ser debidos a compresiones extrínsecas de una vena por una masa pélvica u otra patología perivascular. Los falsos negativos pueden ser debidos a trombosis de las venas más distales, en la pantorrilla, o trombosis en venas duplicadas y también en trombosis asintomáticas. Tampoco es una técnica rentable para valorar las trombosis de venas intraabdominales, como la cava o las ilíacas. Especialmente difícil puede ser la interpretación de una ecografía en un paciente con antecedente de TVP y con nueva sospecha de TVP, ya que en muchos casos persisten trombosis residuales.
- **En TVP proximales agudas y sintomáticas** la sensibilidad de la ecografía venosa compresiva de miembros inferiores es de un 96% y la especificidad, de un 98%, valor predictivo positivo de 92-100% y valor predictivo negativo, 75-100%. Estos valores están referidos a trabajos de nivel 1.
- **En TVP proximales agudas y asintomáticas** la sensibilidad baja a un 62%, especificidad del 97% y valor predictivo positivo del 66%, valores referidos a trabajos de nivel 1. Para estudios de nivel 2, la sensibilidad fue del 95%, especificidad, del 100% y valor predictivo positivo del 100%.
- **En trombosis agudas de las venas de las pantorrillas,** las cuales son más pequeñas, de bajo flujo y en las que las variaciones anatómicas son más frecuentes que en las venas proximales, el examen ecográfico es mucho más difícil. La mayor precisión en los ecógrafos de última generación han posibilitado, recientemente, usarlos como único test para el diagnóstico de TVP distales con buenos resul-

tados[3]. Cuando las venas han podido visualizarse adecuadamente, la sensibilidad y especificidad mejoran hasta un rango del 88-100% para la sensibilidad y de un 83-100% para la especificidad.

La sensibilidad de la ecografía compresiva en pacientes asintomáticos para detectar trombosis aisladas de la pantorrilla es aún más baja, del 33 al 58%.

- **En TVP recurrentes** la valoración por ecografía es más compleja. Los síntomas sospechosos de una recurrencia bien podrán ser debidos a un síndrome postrombótico. El diagnóstico más seguro de recurrencia es cuando se tiene previamente una evaluación ecográfica normalizada posterior al primer episodio de trombosis. Sin embargo la realización rutinaria de ecografías a los 3 y 6 meses tras la anticoagulación no es una práctica habitual. Es difícil distinguir el trombo agudo del crónico, sin embargo parece existir una correlación en cuanto a la distensión de la vena en el episodio agudo y en la etapa de cronicidad. En el episodio agudo las venas afectadas son más anchas que las normales, sin embargo en la etapa crónica la vena con trombosis residual tiende a ser más pequeña. En estas situaciones quizás otros marcadores biológicos, como el dímero D, podría ser de ayuda, aunque en teoría tendría las mismas limitaciones que para el diagnóstico de un primer episodio de TVP: su falta de especificidad y el bajo valor predictivo positivo[4].

Flebografía

Es la técnica de referencia diagnóstica de las TVP; permite la visualización directa del trombo. Su carácter invasivo, el uso de contrastes yodados y el desarrollo de otras técnicas han hecho que su empleo haya caído en descenso. Teóricamente utilizada en los casos en que la exploración por ecografía no es concluyente o es negativa a pesar de una alta sospecha clínica.

Otras técnicas

Tomografía computarizada (CT) permite la visualización del sector infrapoplíteo, proximal, cava y venas pélvicas. Su empleo se reserva para casos seleccionados de alta sospecha clínica. La ventaja adicional del CT frente a la flebografía es que permite el diagnóstico de juicios clínicos alternativos. Menos frecuente, aunque potencialmente útil, es el empleo de la resonancia nuclear magnética (RNM) para el diagnóstico de las TVP.

Papel del dímero D (DD)

El dímero D es un producto de la degradación de fibrina que puede encontrarse elevado en los pacientes con enfermedad tromboembólica, pero también en situaciones protrombóticas o inflamatorias. Por tanto, debido a su escasa especificidad, la utilidad de esta prueba está en su alta sensibilidad y en su valor predictivo negativo. Las técnicas empleadas para su determinación han sido diversas y falta una estandarización en todos los métodos. Éste es el principal motivo por el que cuando se habla de DD como herramienta diagnóstica en la ETV exista una gran confusión, ya que sus resultados van a estar muy relacionados con la técnica utilizada. Existen los métodos por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y por la aglutinación por látex, posteriormente hemos asistido a los métodos rápidos ELISA cuantitativos y a los modernos por aglutinación de látex. La determinación del DD en los algoritmos diagnósticos (< 500 ng/ml por ELISA) junto a una sospecha clínica baja es una buena herramienta para evitar pruebas diagnósticas objetivas que descarten el diagnóstico reduciendo así el tiempo empleado y los costes sanitarios[5,6].

Algoritmos diagnósticos para el diagnóstico de las TVP

Dado lo expuesto sobre los métodos diagnósticos, el primer esquema que se plantea es realizar, ante una sospecha clínica de TVP, un estudio por ecografía en sus diferentes modalidades (ecografía compresiva o eco-Doppler) de mm.ii. Si este estudio fuera negativo podríamos repetir la exploración al cabo de 7-10 días. Este esquema tendría el inconveniente de que la mayoría de las ecografías repetidas volverían a ser normales.

Las opciones que se han apuntado para simplificar el esquema de la repetición de ecografías han sido:

- Utilización de dímero D. En aquellos enfermos en los cuales el dímero D fuera normal, no habría que repetir la ecografía seriada.
  Sólo hay un estudio que utiliza la determinación de DD en el primer escalón del algoritmo diagnóstico, en aquellos que el DD fuera normal no realizarían ecografía de mm.ii[7].
- Utilización de la probabilidad clínica pretest. Mediante escalas clínicas validadas, la más usada ha sido la de Wells; ante una probabilidad clínica baja y un primer examen ecográfico normal, no se repetiría la ecografía[2].
- Combinación de probabilidad pretest y determinación de DD. Ante una baja o moderada probabilidad pretest y valor de DD normal se exime la realización de ecografía[8].
- Utilización de una sola ecografía compresiva de todo el sistema venoso profundo (SVP) incluyendo el territorio distal. Sólo tres trabajos han sugerido que una ecografía compresiva de todo el SVP normal excluye la posibilidad de TVP sin necesidad de realizar ecografías seriadas[3].

El algoritmo ideal es aquel que se adapte a los recursos y rentabilidad diagnósticos de cada área sanitaria.

DIAGNÓSTICO DEL EMBOLISMO PULMONAR (EP)

Sospecha clínica

La mayoría de las embolias pulmonares se pueden presentar como una disnea inexplicada, como dolor pleurítico y esputos hemoptoicos o como síncope e inestabilidad hemodinámica. La variabilidad del EP es tan inespecífica que se requieren técnicas de valoración clínica para acercarnos al problema de la forma más objetiva y científica posible. En la Tabla II se resumen los signos y síntomas que podrían estar presentes en el EP.

Tabla II. Síntomas en los EP

Síntoma	Frecuencia mínima (%)	Frecuencia máxima (%)
Disnea	71	91
Dolor pleurítico	47	76
Taquicardia	33	55
Fiebre	27	43
Hemoptisis	14	30
Tos	7	53
Shock	13	12

En los últimos años se ha avanzado mucho en el área de la predicción clínica del EP, fundamentalmente con la publicación de dos trabajos en los que se investiga la probabilidad clínica pre-diagnóstico. Cada uno de estos trabajos caracteriza a los pacientes dentro de una baja, intermedia y alta probabilidad clínica en función de la presencia o ausencia de diversos datos. Aunque la implantación de estos sistemas de valoración no supera la estimación realizada por un médico experimentado, son muy útiles en los servicios de urgencias, generalmente atendidos por médicos en periodo de formación. El primer trabajo de estratificación de la sospecha clínica está basado en el cálculo de las *odds ratio* de cada una de las variables recogidas como pesos para determinar la pertenencia o no al grupo de riesgo de tener TEP. La puntuación dada para cada ítem variaba desde 1 (hemoptisis o neoplasia) a 3 (presencia de síntomas y signos de TVP)[9] (Tabla III). El segundo trabajo reciente sobre sistemas de valoración clínica de TEP es el de Wicki, desarrollado en el Hospital Universitario de Ginebra[10] (Tabla IV).

Exploraciones complementarias básicas

- **Gasometría arterial.** La hipoxemia arterial es una alteración frecuente en el TEP. Suele asociarse además con hipocapnia, alcalosis respiratoria y un aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno. Sin embargo una PO_2 normal no descarta el diagnóstico.
- **Electrocardiograma.** Las alteraciones del ECG son frecuentes en los pacientes con TEP. La mayoría de ellas revelan: alteraciones inespe-

Tabla III. Modelo de valoración de la sospecha clínica del EP (Wells)

Variables	Puntos
Síntomas y signos de TVP*	3,0
Primera posibilidad diagnóstica de TEP	3,0
Taquicardia > 100/min	1,5
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
Historia clínica de TEP o TVP	1,5
Hemoptisis	1,0
Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos)	1,0

Baja probabilidad: suma de menos de 2 puntos.
Moderada probabilidad: suma entre 2-6 puntos (inclusives).
Alta probabilidad: suma de más de 6 puntos.
Improbable: < o igual a 4; probable: > 4.
(Wells PS, Anderson DR, Rodger M. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRed D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83: 416-20.)

Tabla IV. Modelo de valoración de la sospecha clínica del EP (Ginebra)

Variables	Puntos
Edad 60-79 años	1
Edad > 80 años	2
Historia clínica previa de TVP o TEP	2
Cirugía reciente	3
Taquicardia > 100/min	1
PCO_2 < 36 (mmHg)	2
PCO_2 = 36-38,9	1
PO_2 < 48,7 mmHg	4
48,7-59,9	3
60-71,2	2
71,3-82,4	1
Radiografía de tórax, atelectasias	1
elevación de hemidiafragma	1

Baja probabilidad: suma entre 0-4.
Moderada probabilidad: suma entre 5-8.
Alta probabilidad: suma 9 o cifra mayor.
(Wicki J, Perneger TV, Junod AF. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. Arch Intern Med 2001; 161: 92-7.)

cíficas del segmento ST o la onda T (inversión de la onda T en las derivaciones DIII, aVF y de V1 a V4), arritmias supraventriculares, onda P pulmonale, hipertrofia del ventrículo derecho, desviación del eje cardiaco hacia la derecha o bloqueo completo o incompleto de rama derecha. La mayoría de ellos revelan sobrecarga ventricular derecha. El patrón característico de onda S en DI, con onda Q y negatividad de la onda T en DIII (S1Q3T3, signo de McGuinn-White) aparece sólo en 15 al 26% de los casos. Con una sospecha clínica apropiada, las alteraciones del ECG sustentan firmemente el diagnóstico de TEP. La reversibilidad temprana de estas anomalías se asocia con una respuesta satisfactoria al tratamiento y un pronóstico favorable.

- **Radiografía de tórax.** Hay que insistir en que una radiografía de tórax normal no descarta el diagnóstico de TEP. Aun cuando el diagnóstico se sospeche por las manifestaciones clínicas y se confirme mediante angiografía, la radiografía de tórax no presenta ninguna particularidad en aproximadamente del 10 al 15% de los casos. Las alteraciones relacionadas con episodios tromboembólicos son: oligohemia periférica, alteraciones de las arterias pulmonares, como el aumento de tamaño de una arteria pulmonar principal o el brusco estrechamiento del vaso sanguíneo obstruido en dirección distal, sobre elevación del hemidiafragma, consolidación del parénquima y pérdida del volumen, atelectasias subsegmentarias y derrame pleural. La mayor utilidad de esta técnica consiste en la posibilidad de descartar otras enfermedades capaces de simular esta enfermedad y establecer una correlación con los resultados obtenidos con la gammagrafía pulmonar.

Gammagrafía pulmonar

Ha sido la técnica de elección como primer procedimiento de *screening* durante más de 20 años. Es un método seguro y no invasivo para la eva-

luación de la ventilación y perfusión regionales. Los radiofármacos de elección para la gammagrafía de perfusión son: microesferas de albúmina humana marcadas con tecnecio-99m (35-60 µm) y partículas de macroagregados de albúmina marcadas con Tc-99m (10-150 µm). Esta última es la más usada, debido a su aclaramiento pulmonar más rápido y su menor incidencia de reacciones adversas. Se administra por vía intravenosa, con el paciente en decúbito supino, para obviar la influencia de la gravedad en la perfusión pulmonar, y la dosis oscila entre 75-150 MBq (2-4 mCi), lo que supone una radiación insignificante para el paciente.

Para evaluar la perfusión pulmonar es necesario obtener como mínimo seis imágenes pulmonares que incluyan las proyecciones anterior, posterior, laterales derecha e izquierda y oblicuas posteriores derecha e izquierda. El 90% del trazador es atrapado en los capilares pulmonares, siendo la distribución dependiente del flujo sanguíneo. Tras la inyección conseguimos el bloqueo del 0,1% de las arteriolas pulmonares precapilares que se resolverá de forma espontánea en las horas siguientes, sin llegar a suponer ningún riesgo apreciable para el paciente, ya que existe un amplio margen de seguridad. No existen contraindicaciones absolutas para esta prueba, siendo la hipertensión pulmonar severa una contraindicación relativa, que tendrá que ser valorada de forma individual en cada caso.

Es una técnica sensible pero no lo suficientemente específica, ya que todas las enfermedades del parénquima pulmonar y algunas de las que afectan a las vías aéreas van a provocar una disminución del flujo sanguíneo arterial en la zona afectada. Éste es el motivo por el que se recomienda en determinados casos la práctica conjunta de gammagrafías de ventilación-perfusión (V/Q), ya que en las enfermedades del parénquima pulmonar van a existir defectos combinados de la ventilación y la perfusión en la misma zona, mientras que en la enfermedad tromboembólica hay conservación de la ventilación junto a anormalidades de la perfusión.

Para la gammagrafía de ventilación se pueden usar gases radiactivos, como el xenón 133, o aerosoles, como el de ^{99m}Tc-DTPA. Su realización debe ser anterior a la gammagrafía de perfusión. El diagnóstico se basa en la presencia de una discordancia entre la ventilación y la perfusión: presencia de ventilación en ausencia de perfusión en un área distal al émbolo obstructivo. Los hallazgos se clasifican en términos de probabilidad de embolia. El estudio PIOPED es el mayor estudio multicéntrico y prospectivo, llevado a cabo para estudiar el papel de la gammagrafía de V/Q en el diagnóstico del TEP. Se han publicado varios criterios diagnósticos para la interpretación de la gammagrafía de V/Q, pero han sido los del PIOPED los que se asociaron con un valor predictivo positivo más alto, aunque también con un mayor porcentaje de estudios indeterminados. Estos criterios clasifican al paciente en varios grupos de probabilidades, desde el punto de vista gammagráfico, de sufrir un TEP: alta, intermedia, baja probabilidad y un cuarto grupo cuya gammagrafía es normal (de éstos, menos de un 4% tendrán angiografía positiva). En el estudio PIOPED se diseñó un patrón de "alta probabilidad" que demostró tener una especificidad muy alta, pero solamente se observaba en menos de la mitad de los casos de TEP y, por otra parte, en casi tres de cada cuatro casos sospechados la gammagrafía fue "no diagnóstica". Los patrones de probabilidad de la gammagrafía se combinaron con la probabilidad clínica para asegurar los valores predictivos y únicamente resultó válida para el diagnóstico la gammagrafía de alta probabilidad en pacientes con probabilidad clínica alta. La utilidad de esta técnica en pacientes diagnosticados de EPOC es motivo de controversia. Aproximadamente el 60% de estos pacientes van a presentar una gammagrafía de V/Q de probabilidad intermedia. La gammagrafía de V/Q de un paciente con asma también es fácil de confundir con una embolia de pulmón, ya que puede provocar áreas fugaces de hipoventilación e hipoperfusión, incluso en pacientes con pocos síntomas y radiografía de tórax normal.

Hoy en día fundamentalmente se utiliza en hospitales que no disponen de angioTC y como alternativa en pacientes con antecedentes de reacciones adversas al contraste o con insuficiencia renal.

AngioTC

La angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angioTC) con contraste ha sido desarrollada para el diagnóstico del EP desde el inicio de la década de los años 90. En muchos hospitales ha ido desplazando a la gammagrafía pulmonar y estableciéndose como la técnica de elección, a pesar de que los primeros estudios demostraban que no alcanzaba una sensibilidad óptima, dada su escasa capacidad discriminante en vasos de pequeño tamaño. Esta limitación ha ido superándose por los nuevos avances tecnológicos, que permiten una mejor visión de las estructuras vasculares (TC multicorte), menor tiempo de adquisición de imagen, capacidad para secciones más finas, y cobertura más extensa del tórax.

En estudios prospectivos con series limitadas la sensibilidad y especificidad para vasos segmentarios o más centrales ha sido de alrededor del 90%, disminuyendo en vasos subsegmentarios, lo que únicamente tendrá trascendencia en TEP limitado a estos vasos, sin oclusiones más centrales. No se conoce la frecuencia real de esta situación, pero en los estudios publicados varía desde 6 al 22%. No obstante, en pacientes con angioTC negativa, no anticoagulados, se han observado durante el seguimiento recidivas inferiores al 2%, similares a las de la gammagrafía normal o a la arteriografía negativa, lo que parece restar trascendencia clínica a los TEP exclusivamente subsegmentarios.

La angioTC ha resultado tener una concordancia interobservador sustancialmente superior, mayor especificidad y la ventaja adicional de poder facilitar un diagnóstico alternativo en muchos casos[11,12].

Resonancia nuclear magnética (RNM)

La resonancia nuclear magnética es otro método por el cual se puede diagnosticar una embolia pulmonar. A pesar de que las posibilidades de esta técnica en la enfermedad tromboembólica son prometedoras, se han realizado pocos ensayos clínicos y con un número muy limitado de pacientes. Un punto de vista atractivo en estas técnicas es la posibilidad de realización en una exploración conjunta la angiografía pulmonar y la flebografía de miembros inferiores, eliminando la necesidad de exploraciones adicionales. Por supuesto que esta estrategia, que no podría ser llevada a cabo por muchos de nuestros hospitales debido a que la técnica no es accesible a todos los pacientes, tendría que pasar un análisis de coste-eficacia para poder ser recomendada en la práctica clínica. Otra hipotética ventaja es la obtención mediante RNM de imágenes de la perfusión pulmonar, que en defectos de pequeños vasos subsegmentarios pasarían desapercibidos en la realización de la angiografía y del angioTC.

La técnica de RNM utilizando el gadolinio ha sido la más evaluada en el diagnóstico del TEP[13].

Arteriografía pulmonar

Es la técnica más adecuada para el diagnóstico definitivo de la TEP. Está indicada cuando hay discrepancia entre el grado de sospecha clínica y el resultado de otras técnicas no invasivas, como la gammagrafía de ventilación-perfusión, el angioTC o la ecografía de miembros inferiores. Consiste en la visualización radiográfica del árbol vascular del pulmón tras la inyección de contraste intravenoso. Los medios de contraste utilizados son no iónicos e hipoosmolares. La angiografía pulmonar puede realizarse con película radiográfica convencional o con la técnica de sustracción digital (angiografía de sustracción digital, ASD). La ventaja principal de la ASD consiste en la eliminación de la superposición de otras estructuras, lo que posibilita una mejor observación de los vasos sanguíneos pulmonares. Además permite reducir hasta en un 25% el volumen de material de contraste necesario para obtener imágenes óptimas, es más barata, el tiempo empleado es menor y presenta resultados comparables, e incluso superiores a los de la angiografía convencional.

El signo por excelencia para el diagnóstico de TEP es el defecto de llenado interpretado como la radiolucencia intraluminal persistente, central o marginal, sin obstrucción completa del flujo sanguíneo o como un borde residual de radiolucencia intraluminal en presencia de una obstrucción completa del flujo sanguíneo en dirección distal. Los signos secundarios deben interpretarse con cautela ante las numerosas enfermedades que pueden

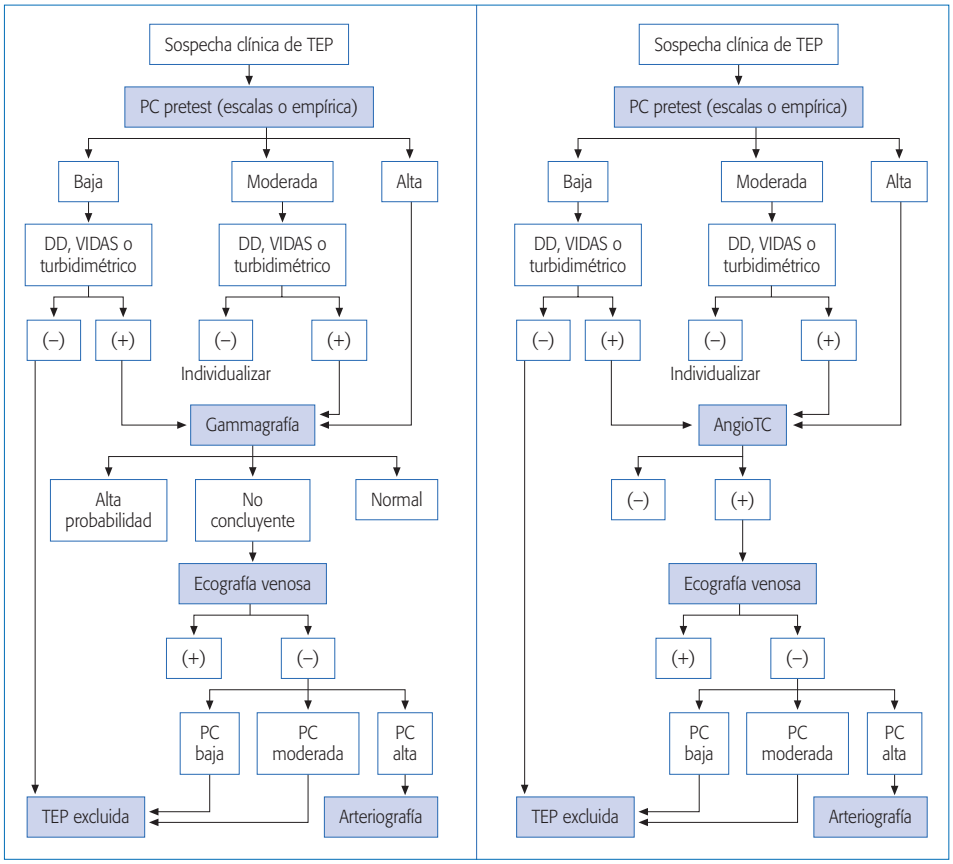

Figura 1. Algoritmos diagnósticos en el EP estable (Uresandi et al. Arch Bronconeumol 2004; 40: 580-94).

afectar a la circulación y asociarse con perfusión arterial pulmonar no uniforme.

Algoritmos diagnósticos en el EP

El mejor algoritmo diagnóstico es aquel que puede ser aplicable en su totalidad en nuestro entorno y es aquel que integra técnicas de las cuales conocemos su sensibilidad y especificidad en nuestros pacientes. Por ello, en nuestra opinión, cada hospital debería conocer la rentabilidad diagnóstica de sus medios. Si, además, consideramos que muchas pruebas son observadores-dependientes y otras en las que, según la técnica de laboratorio disponible y el punto de corte, variarán sus resultados; razones añadidas para realizar esfuerzos interdisciplinares entre los servicios afectados en el diagnóstico de la embolia pulmonar.

Se han desarrollado diferentes estrategias diagnósticas en el EP:

- Combinación de la gammagrafía pulmonar con pruebas no invasivas de miembros inferiores.
- Integración de la determinación del dímero D como primer escalón en el algoritmo diagnóstico.
- Combinación de angioTC con pruebas no invasivas de miembros inferiores.
- Ecocardiografía ante la sospecha de EP hemodinámicamente inestable.

Algoritmo del EP estable

Nos referimos a los dos esquemas propuestos por SEPAR en la Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Tromboembolismo pulmonar[14] (Figura 1) en la cual se exponen dos algoritmos

usando la gammagrafía pulmonar o el angioTC según la disponibilidad de cada hospital.

Recordamos las siguientes recomendaciones de la citada guía, entre paréntesis los niveles de evidencia:

- En las áreas de urgencias y en unidades sin médicos específicamente formados, es aconsejable graduar la sospecha clínica de EP mediante escalas validadas [B].
- Para utilizar los DD es aconsejable establecer previamente la probabilidad clínica [B].
- En pacientes con probabilidad clínica alta los DD negativos no excluyen el EP, por lo que no es útil determinarlos [B] .
- En pacientes con sospecha de EP, tras una ecografía venosa que confirme TVP, no son estrictamente necesarias otras pruebas [B].
- La gammagrafía normal descarta el EP [A].
- Un patrón de "alta probabilidad" combinado con probabilidad clínica alta confirma el EP [A].
- El resto de los patrones gammagráficos "no diagnósticos" o combinaciones distintas con la probabilidad clínica no permiten tomar decisiones definitivas [A].
- Actualmente la angioTC puede sustituir a la gammagrafía pulmonar [B].
- En las áreas de urgencias la combinación de probabilidad clínica baja y DD negativos por técnicas de alta sensibilidad descarta el EP [B].
- La combinación de probabilidad clínica, DD, angioTC y ecografía venosa diagnóstica o excluye el TEP en la inmensa mayoría de los casos [B].
- El ecocardiograma es útil para valorar la gravedad del TEP [B].

Recientemente se ha publicado una guía europea de manejo en el diagnóstico y tratamiento del EP[15] que coincide en gran medida por la adoptada por SEPAR hace algunos años. En la Tabla V se resume toda la información disponible actualmente para el diseño de algoritmos diagnósticos alternativos, si fuera preciso.

Algoritmo diagnóstico en el EP inestable

Este proceso está unido a situaciones de shock e hipotensión. El diagnóstico está condicionado y es inseparable de la necesidad de una actuación terapéutica urgente. La ecocardiografía es muy útil para justificar un tratamiento fibrinolítico[14] y la ausencia de sobrecarga del ventrículo derecho descarta la posibilidad de EP. El papel de la ecocardiografía en situaciones de estabilidad hemodinámica es tan sólo pronóstica y no aportaría nada al diagnóstico.

Si la situación clínica del paciente lo permite, se debería realizar un angioTC. Otra opción efectiva en determinados hospitales es la arteriografía que permite, no sólo el diagnóstico y el tratamiento con fibrinolisis local, sino otras alternativas terapéuticas, como la fragmentación mecánica o la tromboembolectomía percutánea[13].

La Figura 2 representa un algoritmo propuesto por la última guía europea en el manejo del EP.

TRATAMIENTO

En la gran mayoría de casos de EP y de TVP el principal tratamiento es la heparina seguida de anticoagulantes orales. Actualmente la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en las TVP y de los EP hemodinámicamente estables es considerada el tratamiento de elección con respecto a la heparina no fraccionada (HNF).

Si se opta por el tratamiento con la HNF, hay que contemplar las siguientes consideraciones: para alcanzar rápidamente un nivel de anticoagulación terapéutica se recomienda comenzar con un bolo i.v. de HNF de 80 UI/kg (aproximadamente 5.000 UI para un paciente de peso medio) seguido de 18 UI/kg/h (sin exceder de 1.600 UI/h) con reajustes posteriores para mantener un TPTA entre 1,5 y 2,5 veces el límite superior de la normalidad del valor control.

Las HBPM no necesitan controles hematológicos, salvo en niños, ancianos, gestantes, pesos extremos e insuficiencia renal (creatina > 2 mg/ml). En estos casos se controlará la actividad antifactor Xa, para mantener niveles de heparina entre 0,6 y 0,9 UI/ml. No sirven las determinaciones de TP o TPTA. Se deberá realizar un control de plaquetas entre el 4º-7º días de tratamiento con HBPM, igual que con las HNF. El tiempo de tratamiento con HNF o HBPM, en el periodo agudo, debe ser mantenido, como mínimo, de 5-7 días. Algunos autores

Tabla V. Criterios validados para el diagnóstico de pacientes con sospecha de EP hemodinámicamente estables

	Probabilidad clínica de embolia pulmonar		
Criterios diagnósticos	**Baja**	**Intermedia**	**Alta**
Exclusión de EP			
Angiografía normal	+	+	+
Dímero D			
• Resultado negativo, prueba muy sensible	+	+	–
• Resultado negativo, prueba moderadamente sensible	+	–	–
Gammagrafía V/Q			
• Gammagrafía normal	+	+	+
• Gammagrafía no-diagnóstica	+	–	–
• Gammagrafía no-diagnóstica y ecografía mm.ii negativa	+	+	±
TAC de tórax			
• TAC normal y ecografía negativa	+	+	±
• TAC multidetector normal	+	+	±
Confirmación de EP			
Angiografía diagnóstica de EP	+	+	+
Gammagrafía V/Q de alta probabilidad	±	+	+
Ecografía de mm.ii diagnóstica de TVP	+	+	+
TAC de tórax			
• TAC de tórax diagnóstico de EP (defectos segmentarios)	±	+	+
• TAC de tórax diagnóstico de EP (defectos subsegmentarios)	±	±	±

+: no se necesitan más pruebas para excluir o confirmar un EP; –: deberían realizarse más pruebas para establecer el diagnóstico de EP; ±: sería recomendable la realización de más pruebas.
EP: embolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; V/Q: ventilación/perfusión.
Tabla modificada de: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.

mantienen el tratamiento heparínico hasta 10-14 días dependiendo de la severidad del cuadro trombótico. En el paso a anticoagulantes orales se necesitan unos 3-4 días para que éstos produzcan el efecto hipocoagulante deseado. Este periodo requiere especial atención y habrá que asegurarse de que no se retira el tratamiento con heparina hasta que el paciente tenga dos INR consecutivos > 2. Con el uso de las HBPM este periodo es posible realizarlo de forma ambulatoria, esto exige una correcta infraestructura para llevar a cabo los controles hematológicos posteriores, dejando en manos del hematólogo la retirada de la HBPM según los valores de INR.

Esencialmente, la contraindicación al tratamiento anticoagulante es la hemorragia activa o alto riesgo de complicaciones hemorrágicas; en estos casos hay que plantearse la colocación de un filtro de vena cava, previa la realización de flebo e iliocavografía. La colocación de un filtro en vena cava siempre que fuera posible debería ser con la modalidad de filtros retirables y siempre debería ser una actuación consensuada y multidisciplinaria.

El periodo llamado de profilaxis secundaria es aquel comprendido desde la finalización del periodo agudo (generalmente, de 7 a 10 días) hasta la retirada del tratamiento anticoagulante. Generalmente el fármaco utilizado durante este periodo

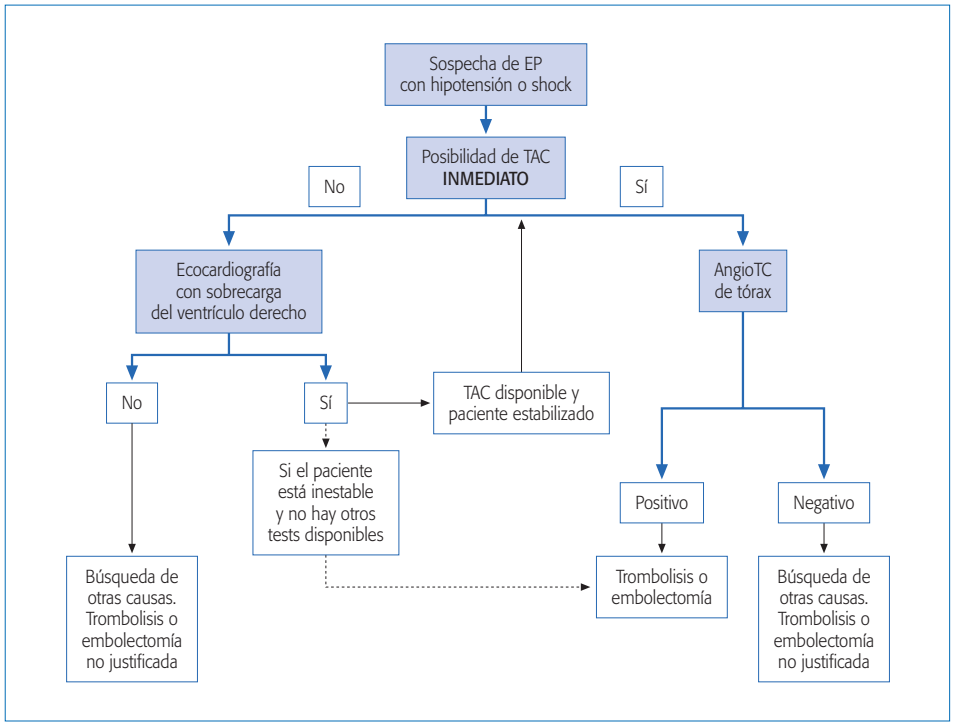

Figura 2. Algoritmo diagnóstico en el EP inestable. Modificada de: Guidelines on the diagnosis and Management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.

son los anticoagulantes orales, aunque también existen trabajos utilizando diversas posologías de HBPM. Las dosis de HBPM que se deban utilizar en este periodo no están del todo clarificadas. Muchos autores piensan que el tratamiento anticoagulante debe ser individualizado, tanto para decidir las opciones de tratamiento, anticoagulantes orales o HBPM subcutánea, cómo para decidir el tiempo de anticoagulación, que puede ser de 3 a 6 meses o indefinido si persisten factores de riesgo.

Es importante que el paciente, una vez superado el episodio agudo, pueda acudir a una consulta externa que se ocupe del seguimiento. El seguimiento debería estar centrado en la búsqueda de factores de riesgo no evidentes en un principio y que pueden condicionar futuras recurrencias una vez suspendida la anticoagulación.

Consideraciones que finalmente condicionan el mantenimiento del tratamiento anticoagulante son el diagnóstico de hipertensión pulmonar postembólica o la persistencia de trombosis residual en miembros inferiores.

Las medias de compresión elásticas pueden prevenir o minimizar el síndrome posflebítico, que ocurre en mayor o menor grado en un 82% de los pacientes que sufrieron una TVP, afección que frecuentemente acompaña a los embolismos pulmonares. Las medias elásticas adecuadas, en este caso, son las de compresión fuerte (40 mmHg).

Otras medidas higiénico-dietéticas, como la reducción de peso, evitar el sedentarismo o animar a incorporar un ejercicio físico moderado diario han resultado, en nuestra experiencia, beneficiosas en el proceso de recuperación de los pacientes.

Recordamos las recomendaciones más destacadas en el tratamiento de la ETV según el 8º Consenso de tratamiento antitrombótico[16]:

- Se recomienda para el TEP agudo no masivo iniciar tratamiento con pauta corta de HBPM s.c., HNF i.v. o fondaparinux (grado 1A).

- En pacientes con alta sospecha clínica se podría comenzar con el tratamiento anticoagulante antes de la confirmación diagnóstica (grado 1C).
- En pacientes con TEP agudo no masivo se prefiere la HBPM a la HNF (grado 1A) salvo en insuficiencia renal grave en que se recomienda la HNF (grado 2C).
- Se recomienda el tratamiento inicial con HBPM o HNF por al menos 5 días (grado 1C).
- No se precisan controles antiXa de forma rutinaria (grado 1A).
- Si se utiliza HNF, se recomienda la infusión continua con dosis ajustada por el TPTA correspondiente a niveles plasmáticos de heparina de 0,3 a 0,7 IU/ml actividad antiXa (grado 1C).
- En pacientes que requieran dosis diarias elevadas de HNF sin que alcancen un rango de TPTA terapéutico se sugiere monitorización con antiXa como guía de la dosis (grado 1B).
- Se recomienda la iniciación de HBPM o HNF junto a anticoagulantes orales el primer día de tratamiento e interrumpirlo cuando el INR esté estable en > 2,0 (grado 1A).
- Pacientes con factores de riesgo reversibles, se prefiere una duración del tratamiento con ACO durante 3 meses (grado 1A) en lugar de periodos más cortos.
- En pacientes con TEP idiopáticos, se recomienda tratamiento con ACO por al menos 3 meses (grado 1A).Tras este periodo todos los pacientes deberían evaluarse en términos de riesgos-beneficios para el tratamiento a más largo plazo (grado 1C). En pacientes con un primer episodio de ETV, que los factores de riesgo de sangrado están ausentes y que es posible la monitorización del tratamiento anticoagulante, se recomienda el tratamiento a largo plazo (grado 1A).
- Para pacientes con un segundo episodio de un episodio idiopático de ETV, recomendamos un tratamiento a largo plazo (grado 1A).
- En pacientes con cáncer se recomienda HPBM para los 3-6 primeros meses (grado 1A). Estos pacientes podrían estar anticoagulados indefinidamente (grado 1C).
- En pacientes con anticoagulación a largo plazo, el riesgo-beneficio de la continuidad del tratamiento debería evaluarse periódicamente (grado 1C).
- Para pacientes con dos o mas eventos trombóticos se sugiere tratamiento indefinido (grado 1A).
- Con el uso de anticoagulantes orales, el INR debe estar entre 2-3 (grado 1A).
- En pacientes con TEP asintomáticos, se recomienda la misma pauta inicial y la misma actitud de tratamiento a largo plazo que con el TEP sintomático (grado 1C).
- En pacientes seleccionados con hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (HTPCT) con afectación vascular central, se recomienda tromboendarterectomía pulmonar (grado 1C).
- Se recomienda en todos los pacientes con HTPCT tratamiento con ACO a largo plazo entre 2-3 (grado 1C).
- Para los pacientes con HTPCT, se sugiere la colocación de un filtro de cava antes o en la misma intervención de tromboendarterectomía (grado 2C).
- Para los pacientes con HTPCT inoperables, se sugieren derivarlos a centros con experiencia en hipertensión pulmonar para que puedan ser valorados para otros tratamientos alternativos (grado 2C).

Manejo domiciliario de la ETV

Aunque la HBPM ha estado disponible desde 1976, el tratamiento domiciliario se investigó por primera vez por Baker en 1988[17]. A partir de esta fecha los resultados clínicos en este campo han sido numerosos. De un total de 29 ensayos controlados aleatorizados, una reciente revisión Cochrane[18] seleccionó tres ensayos principales (Koopman, 1996; Levine, 1996; Chong, 2005)[19-21] y otros tres más pequeños (Boccalon, 2000; Daskalopoulos, 2005; Ramacciotti, 2004)[22-24]. Teniendo en cuenta esta premisa, los ensayos demostraron que los pacientes tratados en el ámbito domiciliario con HBPM tenían menor probabilidad de recurrencia de tromboembolismo venoso comparado con el tratamiento hospitalario con HNF o HBPM (RR: 0,61, IC95%:

0,42-0,90). También tuvieron una mortalidad más baja (RR: 0,72, IC95%: 0,45-1,15) y menos hemorragias graves (RR: 0,67, IC95%: 0,33-1,36), pero tuvieron mayor probabilidad de tener hemorragias leves que los pacientes hospitalizados (RR: 1,29, IC95%: 0,94-1,78) aunque este resultado no fue estadísticamente significativo.

A pesar de las limitaciones de los ensayos examinados hay datos para poder recomendar el manejo ambulatorio de las TVP, de forma que el 8º Consenso del *American College of Chest Physicians* ACCP[16] acepta, si es posible, el tratamiento ambulatorio de las TVP inicialmente con HBPM subcutánea, con un grado de recomendación 1C; o, si es necesario, tratamiento en el hospital con HBPM, con grado de recomendación 1A, más que el tratamiento con HNF intravenosa.

Aunque la TVP y la EP forman parte de un mismo proceso etiopatogénico, no se puede asumir que deban siempre ser tratadas de la misma forma. Los pacientes con EP tienen cuatro veces más probabilidad de morir por una recurrencia tromboembólica[25] que los pacientes con TVP.

Algunos ensayos clínicos han sugerido la posibilidad de altas precoces o incluso tratamiento completo en el domicilio en la EP, pero todos han incurrido en serias limitaciones para sacar conclusiones definitivas[26,27], tamaño insuficiente de la muestra, estudios retrospectivos, falta de randomización. Algunos ensayos de pacientes ambulatorios con TVP han incluido a enfermos con EP, pero con un número siempre insuficiente para fundamentar recomendaciones. La estratificación pronóstica de pacientes con EP es muy importante, tanto para decidir un tratamiento más agresivo con fibrinolíticos, como para asegurarnos del éxito del manejo ambulatorio. Se han desarrollado y validado algunos modelos clínicos pronósticos. El modelo pronóstico de Ginebra[28] requiere la realización de una gasometría arterial y de una ecografía de miembros inferiores y el del PESI (*PE severity index*)[29] utiliza 11 parámetros clínicos sin necesidad de pruebas de imagen o de laboratorio. Comparando estos dos modelos, el PESI parece ser superior al de Ginebra para identificar a pacientes con EP de bajo riesgo de complicaciones[30] a los 30 días del diagnóstico. Uresandi[31] desarrolló un modelo pronóstico de complicaciones precoces a los 10 días, que es más o menos el tiempo de hospitalización de pacientes con EP en nuestro país. Consiste en 7 variables clínicas y de fácil aplicación, pero aún no ha sido adecuadamente validado.

Las valoraciones pronósticas se podrían mejorar incorporando marcadores, tales como los niveles de troponina[32] o de péptido cerebral natriurético[33,34], parámetros ecocardiográficos[35] o hallazgos en la angioTC[36].

Tratamiento intervencionista y quirúrgico en la ETV

En algunas ocasiones los tratamientos farmacológicos con HNF, HBPM o fibrinolíticos están contraindicados o la situación clínica representa un grave riesgo vital inmediato y por lo tanto requiere un tratamiento coadyunvante más invasivo.

En la ETV existen diferentes opciones terapéuticas intervencionistas que van desde la colocación de filtros en la vena cava inferior, la embolectomía pulmonar transvenosa con utilización de fibrinolíticos locales y la embolectomía quirúrgica.

La principal indicación de los filtros de cava[37] lo constituyen los embolismos pulmonares recurrentes a pesar de una correcta anticoagulación y la imposibilidad de instaurar un tratamiento anticoagulante o fibrinolítico por contraindicación o complicaciones. El uso de los filtros en vena cava no deja de ser un tema controvertido. Para algunos autores los filtros no han demostrado su efectividad en reducir el tromboembolismo venoso ni mejoran la supervivencia. En algunas series se ha observado incluso aumento de mortalidad en los meses siguientes a la colocación del filtro. Los filtros pueden ser definitivos, temporales (deben ser extraídos del organismo) y recuperables (estos últimos podrían llegar a ser definitivos). El modelo de los filtros recuperables son actualmente la opción más ventajosa, ya que muchas de las indicaciones de filtros en cava no son permanentes y en todo caso el mismo filtro serviría para ser definitivo.

Se recurre a la embolectomía quirúrgica cuando coexiste una contraindicación al tratamiento fibrinolítico en situación de deterioro grave hemodiná-

mico o si, a pesar del tratamiento fibrinolítico, persiste el cuadro crítico horas después del diagnóstico de EP. Otras circunstancias, en las que una solución quirúrgica podría ser planteada, son en las que el uso de trombolíticos es controvertido, como en pacientes embarazadas o en el puerperio inmediato, o también si existen émbolos en cavidades cardiacas.

La mortalidad de la intervención quirúrgica es muy variable, oscila entre el 11-37%, según la situación clínica, las técnicas quirúrgicas y la anestesia aplicada.

En cuanto a la trombectomía en la TVP de miembros inferiores, actualmente está indicada en aquellos casos que cursan con isquemia venosa en los que la oclusión es muy proximal, derivándose un conflicto de drenaje grave. En esta situación la elevación de la presión intersticial de la pierna, sobre todo en los territorios perivasculares, es tan importante que supera lo que los cirujanos vasculares llaman "el factor crítico de cierre", produciendo el colapso de la arteria y dando lugar a una isquemia. La indicación de la trombectomía venosa debe contemplar también otros aspectos, como la localización de la trombosis. Los resultados quirúrgicos son superiores al médico cuando se trata de trombosis ileofemorales, si afecta al femoropoplíteo el procedimiento quirúrgico fracasa. Este factor está muy ligado a la antigüedad, otro de los aspectos que hay que considerar. Para algunos autores la trombectomía no debería retrasarse más de 8 días.

Los dos principales métodos de embolectomía pulmonar transvenosa son por aspiración, los trombos son succionados con la ayuda de catéteres anchos, o por métodos mecánicos, se utilizan catéteres con dispositivos especiales en la punta para la pulverización o fragmentación del coágulo, a veces en combinación con trombolisis farmacológica *in situ*. Las contraindicaciones a un tratamiento trombolítico pueden ser las mismas que para una cirugía abierta. Además, no es desdeñable subrayar que la mortalidad de la embolectomía quirúrgica depende de la experiencia y cualificación de los equipos quirúrgicos en este procedimiento, por otro lado no muy frecuente.

Entre los dispositivos clásicos destacan el embolectomo de Greenfield, que requiere venotomía para su introducción y que pueden aspirar los trombos y disminuir la presión en arteria pulmonar hasta el 75% de los casos, aunque la mortalidad supera el 30% a los 30 días. Se han utilizado sistemas rotores a muchas revoluciones por minuto montados sobre catéteres con escaso éxito clínico. Existe otro dispositivo que consiste en un catéter de doble luz con dos orificios dístales; uno inyecta suero a gran velocidad para fragmentar los trombos, que se aspiran por el otro orificio. Su eficacia no ha sido demostrada en el sistema venoso central ni en el pulmonar, sólo en las venas periféricas.

Otros fármacos en la ETV

Entre los inhibidores directos de la trombina cabe destacar la hirudina y sus diferentes formas sintéticas. Estos fármacos no necesitan la colaboración de la antitrombina ni de ninguna otra molécula para expresar su acción. Su papel se ha estudiado en la prevención de las TVP en cirugía ortopédica de cadera con muy buenos resultados y en la trombocitopenia tipo II inducida por la HNF o HBPM, indicación aceptada en nuestro país.

Existen otros fármacos que se unen de forma no covalente al centro activo de la trombina para actuar como inhibidores competitivos, bloqueándolo selectivamente, como el melagatrán. Este dipéptido ha demostrado su eficacia antitrombótica en la prevención de la ETV. Es especialmente interesante por la posibilidad de administración oral en forma de precursor inactivo (ximelagatrán). Esta forma está retirada del mercado por la posibilidad de hepatopatía.

Otro fármaco es el argatrobán, una molécula derivada de la L-arginina que bloquea reversiblemente la trombina y se administra por vía intravenosa en las trombocitopenias inducidas por la heparina tipo II.

Entre los inhibidores indirectos del factor X activado (Xa), los más importantes son los pentasacáridos sintéticos, que poseen mayor actividad anti-Xa y sin efecto sobre la trombina. El primero entre esta clase de nuevos antitrombóticos fue el fondaparinux, demostrando su eficacia en la preven-

ción de la ETV de pacientes ortopédicos y en tratamiento de la TVP y del EP. Este nuevo pentasacárido fue superior en términos de farmacocinética y biodisponibilidad con respecto a las HBPM y además puede administrarse una sola vez al día. Otros pentasacáridos son el idraparinux y el idraparinux biotinilato.

BIBLIOGRAFÍA

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: I4-8.
2. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein trombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-8.
3. Grebe MT. Compression sonography for the exclusion of deep vein thrombosis.Can I trust my eyes? Thromb Haemost 2003; 89: 206-7.
4. The Diagnosis Approach to Acute Venous Thromboembolism. Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1043-66.
5. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. Ann Emerg Med 2002; 39: 144-52.
6. Kelly J, Rudd A, Lewis RG, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med 2002; 162: 747-56.
7. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet 1999; 353: 190-5.
8. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. Am J Med 2001; 110: 33-40.
9. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83: 416-20.
10. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001; 161: 92-6.
11. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis pulmonary embolism: State of the Art. Radiology 2004; 230: 329-37.
12. Stein PD, Woodard PK, Hull RD, Kayali F, Weg JG, Olson RE et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism: an in-depth review. Chest 2003; 124: 2324-8.
13. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol 2004; 40: 580-94.
14. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2002; 136: 691-700.
15. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.
16. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 454S-545S.
17. Bakker RM, Dekker PJ, Knot EA, van Bergen PF, Jonker JJ. Home treatment for deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. Lancet 1988; 2: 1142.
18. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Tratamiento domiciliario versus hospitalario para la trombosis venosa profunda. En: La biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com.
19. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DPM, van der Meer et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin in hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin at home. NEJM 1996; 334: 682-7.
20. Levine M, Gent M, Hirsch J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. NEJM 1996; 334: 677-82.
21. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. J Thromb Thrombolysis 2005; 19: 173-81.
22. Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital versus home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low molecular weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. Arch Intern Med 2000; 160: 1769-73.
23. Ramacciotti E, Araujo GR, Lastoria S, Maffei FH, Karaoglan DM, Michaelis W et al. An open-label, comparative study of the efficacy and safety of once daily dose of enoxaparin versus unfractionated heparin in the treatment of proximal lower limb deep-vein thrombosis. Thrombosis Research 2004; 114: 149-53.

24. Daskalopoulou ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin). A prospective randomized trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 29: 638-50.
25. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA 1998; 279: 458-62.
26. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. Thromb Haemost 2000; 83: 209-11.
27. Beer JH, Burger M, Gretener S et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. J Thromb Haemostasis 2002; 1: 186-202.
28. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at lowrisk of clinical adverse outcome. Thromb Haemost 2004; 91: 1232-6.
29. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. Eur Heart J 2006; 27: 476-81.
30. Jiménez D, Yusen R, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E et al. Prognosis Models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. Chest 2007; 132: 24-30.
31. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezudo MA, Jiménez D, Laserna E et al. A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism. Arch Bronconeumol 2007; 43: 617-22.
32. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. Circulation 2000; 102: 211-7.
33. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Crit Care 2008; 12: R109.
34. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 425-30.
35. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation 2000; 101: 2817-22.
36. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. Radiology 2005; 235: 798-803.
37. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med 1998; 338: 409-15.

41

Hipertensión arterial pulmonar

J.F. Sánchez Gómez, E. Tabernero Huguet

INTRODUCCIÓN

Es una enfermedad de las arterias pulmonares pequeñas que se caracteriza por una proliferación vascular y su remodelado. Esto implica un progresivo aumento de las resistencias vasculares pulmonares y al final un fallo ventricular derecho y la muerte.

Tres factores son los que caracterizan los hallazgos patológicos: vasoconstricción, remodelado de la pared de los vasos y trombosis *in situ*.

A pesar de los últimos avances en el tratamiento no existe ninguno que cure la enfermedad de forma definitiva, pero en los últimos años han aparecido opciones terapéuticas que prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida de estos pacientes.

DEFINICIÓN

Elevación sostenida de la presión arterial pulmonar mayor de 25 mmHg, con una presión media pulmonar capilar enclavada y presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole menor de 15 mmHg. En la ultima reunión mundial de expertos celebrada en Dana Point (California, febrero-2008) se ha eliminado la condición de esfuerzo y se define una nueva categoría, la hipertensión pulmonar límite, para aquellos pacientes con HAP entre 21 y 25 mmHg.

EPIDEMIOLOGÍA, HISTORIA NATURAL Y SUPERVIVENCIA

La incidencia y la prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar idiopática es entre 16 y 26 casos por millón de habitantes en países occidentales. Es más frecuente en mujeres (ratio 1,7:1) y la edad media de presentación es entre los 30 y 40 años. En la década de los 80 la supervivencia media era de 2,8 años tras el diagnóstico para los casos de HAP idiopática, siendo menor en los casos pertenecientes a otras categorías, donde la respuesta al tratamiento es más desfavorable. En estudios publicados en 1997 la supervivencia actuarial era del 68-77%, 40-56% y del 22-38% a uno, tres y cinco años, respectivamente. El mal pronóstico estaba asociado al tipo de hipertensión, reactividad vascular, la historia de fallo cardiaco derecho, clase funcional de la NYHA (*New York Heart Association*) (Tabla I) III o IV, elevada presión en aurícula derecha, disminución del gasto cardiaco, resistencias pulmonares elevadas y baja saturación venosa mixta.

CLASIFICACIÓN

Avalada por la Organización Mundial de la Salud de febrero 2008 (Dana Point) (Tabla II). Agrupándose por clases o categorías que comparten vías patogénicas, mecanismos fisiológicos, presentación

Tabla I. Clase funcional NYHA

I.	No limitación funcional con la actividad física habitual
II.	La actividad física ordinaria puede causar disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
III.	Marcada limitación de la actividad física. Los síntomas pueden aparecer con pequeños esfuerzos
IV.	Los pacientes pueden tener los síntomas mencionados incluso en reposo y pueden observarse signos de fallo ventricular derecho

clínica y tienen opciones terapéuticas comunes (Figura 1).

MECANISMOS MOLECULARES

Las alteraciones más importantes en la vasculatura pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar son la vasoconstricción, proliferación de células del músculo liso y endoteliales y la trombosis. Estos hallazgos sugieren la presencia de alteraciones en la normal relación entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores; inhibidores del crecimiento y factores mitogénicos y moléculas protrombóticas y antitrombóticas. Estos cambios son probablemente consecuencia de daño o disfunción de las células endoteliales pulmonares (Figura 2).

Prostaciclina y tromboxano A2

Son derivados del metabolismo del ácido araquidónico de las células vasculares. La prostaciclina es un potente vasodilatador, inhibe la activación plaquetaria y tiene propiedades antiproliferativas. Por el contrario, el tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor y agonista de la activación plaquetaria. En la HAP el balance está desplazado hacia el tromboxano A2.

Endotelina-1

Es un potente vasoconstrictor que además estimula la proliferación de las células musculares de las arterias pulmonares. Los niveles de endotelina-1 están aumentados en la HAP.

Óxido nítrico

Vasodilatador, inhibidor de la activación plaquetaria y de la proliferación de las células musculares lisas vasculares. Su síntesis es catalizada por la familia de las enzimas nitro-óxido-sintasas. Se han observado niveles disminuidos de la isoforma endotelial en la vasculatura de pacientes con

Tabla II. Clasificación de la hipertensión pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar
   - Idiopática
   - Hereditaria: BMPR2, ALK1, endoglina, desconocidas
   - Inducida por drogas y tóxicos
   - Relacionada con: enfermedades del tejido conectivo, infección VIH, hipertensión portal, malformación congénita con comunicación sistémica-pulmonar, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica
   - Hipertensión pulmonar del recién nacido

   1.1. Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades del corazón izquierdo
   - Disfunción sistólica
   - Disfunción diastólica
   - Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxia
   - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
   - Enfermedades pulmonares intersticiales
   - Otras enfermedades pulmonares
   - Enfermedades respiratorias durante el sueño
   - Exposición crónica a grandes alturas
   - Anomalías en el desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTC)
5. Hipertensión pulmonar sin mecanismo definido o multifactorial
   - Enfermedades hematológicas: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
   - Enfermedades sistémicas: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis, neurofibromatosis
   - Enfermedades metabólicas: del tiroides, enfermedad de Gaucher, por depósito de glucógeno
   - Malformaciones congénitas: excluyendo el shunt sistémico-pulmonar
   - Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis

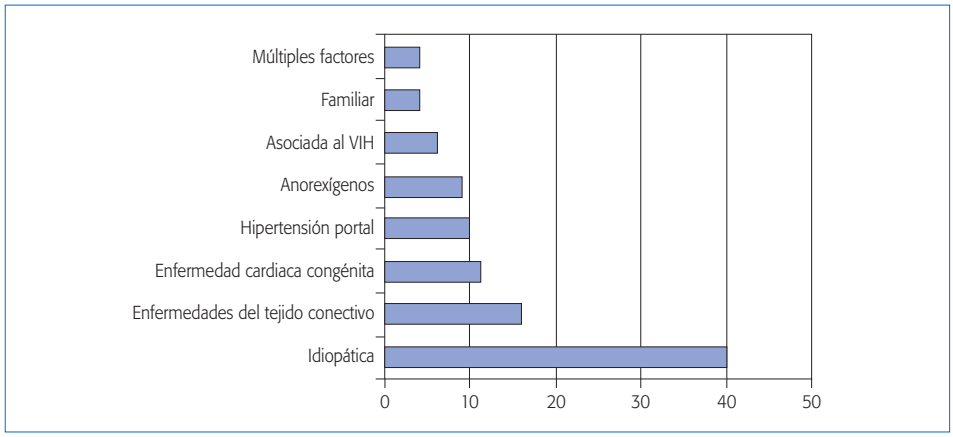

Figura 1. Prevalencia de los distintos tipos de hipertensión sobre 674 casos en el registro francés.

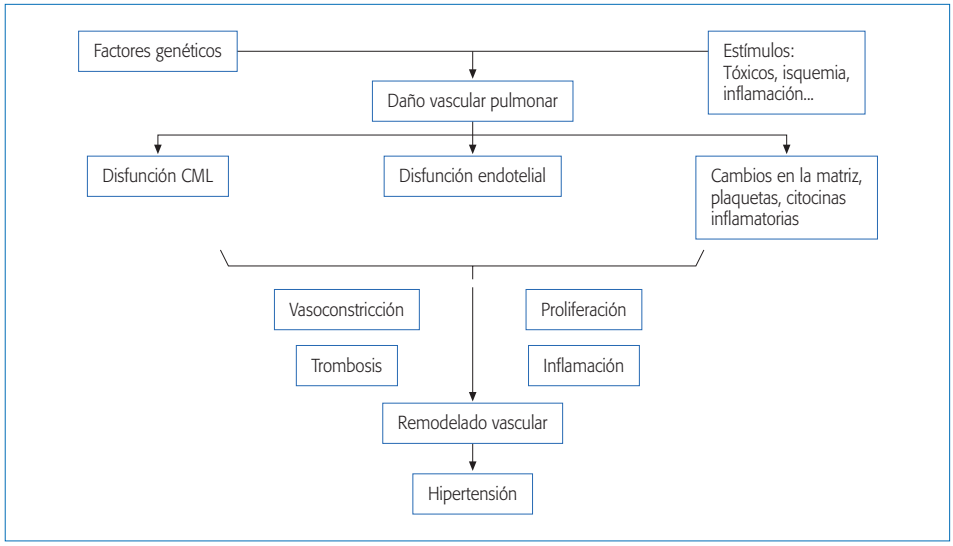

Figura 2. Etiopatogenia de la hipertensión pulmonar.

HAP, sobre todo en los pacientes del grupo idiopático. Además se han observado niveles aumentados en las lesiones plexiformes de la HAP en su forma idiopática, donde probablemente promueve la proliferación celular endotelial.

Serotonina

Vasoconstrictor que además induce proliferación e hiperplasia de las células musculares lisas. Se han detectado niveles elevados en plasma y disminuidos en plaqueta en pacientes con la forma idiopática de HAP. La dexenfluramina aumenta la liberación e impide la recaptación de serotonina por las plaquetas.

Adrenomedulina

Niveles elevados de esta sustancia se han detectado en pacientes con HAP y en hipertensión pulmonar asociada con hipoxemia. Este factor produce dilatación de los vasos pulmonares e incrementa el flujo sanguíneo. Es un marcador de HAP más que una causa.

Péptido intestinal vasoactivo

Potente vasodilatador sistémico. Inhibe la activación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas de los vasos.

Factor de crecimiento vascular endotelial

En la hipoxia crónica este factor así como su receptor están aumentados en el tejido pulmonar.

Ninguna de estas sustancias está implicada directamente en la patogénesis primaria de la enfermedad pero existe un disbalance que favorece la vasoconstricción, la proliferación vascular y la trombosis.

FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS

Hipoxia

La hipoxia aguda produce vasoconstricción en la vasculatura pulmonar, regulada en parte por la serotonina y la endotelina y por los cambios en la actividad de los canales de potasio que incrementan la concentración citoplásmica de calcio. La hipoxemia crónica induce remodelado de la estructura vascular.

Anorexígenos

Aminorex, fenfluramina y dexenfluramina. La incidencia de HAP aumenta con el tiempo de exposición, pero se han podido observar elevaciones de la presión pulmonar con sólo 3-4 semanas de su utilización.

Estimulantes del sistema nervioso central

Cocaína y metanfetamina. Producen hipertrofia de la capa media de las arterias pulmonares.

OTRAS CONDICIONES ASOCIADAS

Esclerodermia

Especialmente la variante CREST, se observan cambios histopatológicos similares a los de la HAP en la mayoría de los pacientes pero sólo se observa hipertensión pulmonar significativa en un 10-15%. También en el lupus, enfermedad mixta del tejido conectivo y artritis reumatoide, sobre todo si se asocian a fenómeno de Raynaud.

Infección por el VIH

Relacionada con la duración de la infección. Afecta al 0,5%, con una incidencia 6-12 veces mayor que en la población general. Muchos de ellos tienen cuerpos extraños vasculares, o hipertensión portal debido a coinfección por VHB o VHC.

Herpes virus ECHO

Es la causa del sarcoma de Kaposi. Se observan similitudes entre las lesiones plexiformes de estas dos patologías. Se ha encontrado este virus en biopsias de pacientes con HAP.

Hipertensión portal

En aproximadamente un 4% de los pacientes con cirrosis y un 5,3% de los pacientes remitidos para trasplante de hígado.

Trombocitosis y hemoglobinopatías

Un 20% de los pacientes con anemia hemolítica crónica presentan PAPm > 25 mmHg.

Se ha descrito también esta enfermedad en pacientes con síndrome mielodisplásico crónico asociado con trombocitosis y en enfermos con betatalasemia.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

En un 15% de los pacientes con esta enfermedad se observa HAP con características histopatológicas iguales a las de la HAP primaria.

ANORMALIDADES GENÉTICAS ASOCIADAS

Las formas familiares suponen un 6% de todos los pacientes con HAP y las características son similares a las de la forma esporádica. Parece existir una herencia autosómica dominante con una forma de anticipación generacional.

Se observan alteraciones en dos genes del receptor beta del TGF: BMPR2 (en más del 70% de las formas familiares y entre el 10 y el 40% de la HAP idiopática), y AALK1.

También son más prevalentes en pacientes con HAP ciertos polimorfismos del gen transportador de la serotonina 5-HTT que se asocia con un aumento en el crecimiento de las células muscu-

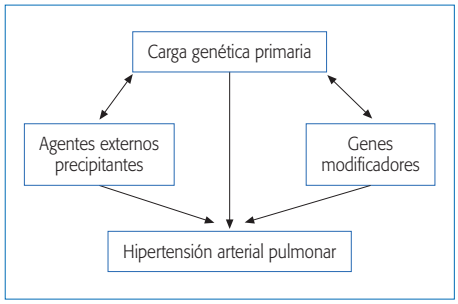

Figura 3. Factores genéticos.

lares lisas vasculares. El metabolito más activo de la dexenfluramina, la nor-dexenfluramina, es un potente agonista de este receptor (Figura 3).

PATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La HAP incluye distintas formas de hipertensión pulmonar con diferentes etiologías pero con parecidas presentación clínica y alteraciones funcionales. Los cambios histopatológicos vasculares en todos los tipos son cualitativamente similares, con diferencias cuantitativas en la distribución y prevalencia de estos cambios en distintas regiones del lecho vascular pulmonar. Estas variaciones topográficas pueden ser importantes para entender la patogénesis de los subtipos de HAP.

Arteriopatía pulmonar

Lesiones constrictivas

Resultado del disbalance entre proliferación y apoptosis de los distintos tipos celulares que conforman las paredes vasculares, son difusas y pueden ser hemodinámicamente importantes si afectan a sus propiedades vasorrelajantes o porque produzcan excesiva cantidad de vasoconstrictores.

Hipertrofia de la capa medial de las arterias pulmonares

Debido a la hipertrofia e hiperplasia de las fibras de músculo liso y aumento de la matriz conectiva y de fibras elásticas, en la capa media de arterias musculares preacinares con extensión a las arterias intraacinares no muscularizadas.

Engrosamiento de la íntima

Puede ser concéntrico laminar, excéntrico y concéntrico no laminar.

Engrosamiento de la adventicia

Se observa en casos de HTP por persistencia de la circulación fetal del recién nacido.

Lesiones complejas

Incluyen lesiones plexiformes (proliferación focal de canales endoteliales alineados por miofibroblastos, células de músculo liso y matriz de tejido conectivo), lesiones con dilatación y arteritis. Además se añaden en este grupo la venopatía oclusiva pulmonar y la microvasculopatía pulmonar.

Clasificación patológica de las vasculopatías en la hipertensión pulmonar

- Arteriopatía pulmonar que afecta a arterias pre e intraacinares (arteriopatía pulmonar plexogénica).
  - Además con cambios que afectan a venas y vénulas.
- Venopatía oclusiva pulmonar.
- Microvasculopatía pulmonar con o sin arteriopatía y/o venopatía.
- Inclasificable.

Estos dos últimos tipos lesionales son excepcionales, suponen sólo unos 200 casos, no responden al tratamiento, incluso en ellas puede producir edema pulmonar amenazante para la vida.

Las angiopatías con afectación exclusiva del lecho capilar comparten características morfológicas: hipertrofia medial, fibrosis de la íntima, lesiones plexiformes y suelen responder bien al tratamiento.

SINTOMATOLOGÍA

Asintomática en las fases iniciales aun existiendo ya alteraciones hemodinámicas. La disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente (60%); en el momento del diagnóstico, un 63% está en clase III de la NYHA y está presente en todos los pacientes cuando la enfermedad progresa. Debilidad, fatiga con el ejercicio, dolor tipo anginoso, sín-

cope, palpitaciones, ortopnea, edemas en piernas, distensión abdominal se pueden observar dentro del cortejo sintomático a lo largo de la presentación de la enfermedad.

INDICACIONES DE CRIBAJE PARA HTP

En pacientes a los que potencialmente les beneficiaría el tratamiento de esta condición.

- Historia familiar de HP o predisposición genética conocida (mutaciones gen BMPR2).
- Enfermedades del tejido conectivo.
- Enfermedades cardiacas congénitas o shunt sistémico-pulmonar.
- Hipertensión portal en pacientes en evaluación para trasplante ortotópico de hígado.
- TEP no resuelto.
- Anemia hemolítica crónica.
- Otras (VIH, toma previa de anorexígenos).

EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Se ha publicado un consenso entre SEPAR y SEC sobre estándares asistenciales en esta patología. Se trata de un proceso progresivo dirigido a su identificación, clasificación y evaluación. En dicho proceso hay cuatro estadios: sospecha, detección, identificación de clase o categoría y evaluación y diagnóstico.

Sospecha de paciente con HTP

Historia clínica, síntomas, factores de riesgo, historia familiar, exploración, Rx de tórax, EKG.

Detección

Si es probable, entonces realizar **ecocardiografía Doppler** (grado de recomendación A). Hay que tener en cuenta que: permite detectar pero no establecer el diagnóstico, el valor de la PAPm puede aumentar de forma fisiológica con la edad y que pueden existir falsos negativos.

Se debe medir: dilatación del ventrículo derecho, presión sistólica del ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha, velocidad pico de regurgitación tricuspídea (VRT), a partir de la cual se calcula la presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPs).

- Diagnóstico por ECO-2D:
  - VRT< 2,8 m/seg (PAPs < 36 mmHg): se descarta HTP.
  - VRT entre 2,8 y 3,4 m/seg (PAPs entre 36 y 50 mmHg): actuar en función de la clínica, si la clase NYHA y test de marcha son buenos repetir a los 6-12 meses, si son malos completar evaluación.
  - VRT > 3,4 m/seg (PAPs > 50 mmHg): continuar estudio.

Además la ecocardiografía nos sirve para evaluar si la hipertensión pulmonar pudiera ser debida a enfermedades de cavidades cardiacas izquierdas, aunque no se conoce el punto de corte de lo que es HP desproporcionada para esta enfermedad: disfunción sistólica o diastólica y enfermedades valvulares.

También nos permite valorar si es debida a enfermedades cardiacas congénitas (shunt): mejor con **ecocardiografía con contraste y/o transesofágica** (grado de recomendación B).

Identificación de clase

Analíticas general y hepática, serología de enfermedades del tejido conectivo asociadas, VIH, VHB, VHC, hormonas tiroideas.

- **Pruebas de función respiratoria** para valorar posible enfermedad pulmonar.
- Evaluar si es debida a enfermedad tromboembólica con **gammagrafía de ventilación/perfusión** (grado de recomendación B), angioTAC; si existe, realizar angiografía para valorar operabilidad.
- Otras pruebas opcionales según sospecha clínica: **estudio polisomnográfico TACAR**, ecografía abdominal.

Evaluación

Valorar la limitación que ocasiona la HTP: **clase funcional NYHA**, **test de la marcha de los 6 minutos** (grado de recomendación A), además, serán útiles para establecer pronóstico, progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

Valorar la hemodinámica pulmonar: **cateterismo cardiaco derecho** (grado de recomendación A): prueba de referencia para confirmar la hiper-

tensión pulmonar, establecer diagnóstico específico y determinar la severidad.

Según el consenso SEPAR su realización está indicada en el diagnóstico de todos los pacientes con HAP o HPTEC (categorías I y IV, respectivamente). En otras circunstancias su realización está justificada si de sus resultados se derivara un cambio en la situación clínica del paciente o del tratamiento.

En pacientes con PSAP menor de 50 mmHg estimada por ETT se deberá individualizar la decisión en función de la edad, la sospecha clínica y la comorbilidad.

El estudio hemodinámico diagnóstico debe acompañarse siempre de la valoración de la respuesta vasodilatadora aguda, para lo cual se empleará uno de los agentes recomendados (epoprostenol intravenoso, óxido nítrico inhalado o adenosina intravenosa). Se considera positiva si se produce un descenso de la PAPm de 10 mmHg como mínimo, con una PAPm final igual o inferior a 40 mmHg sin descenso del gasto cardiaco.. El resultado de la prueba vasodilatadora tiene importantes implicaciones en el tratamiento y el pronóstico.

La **biopsia pulmonar** no está rutinariamente recomendada debido a su riesgo excepto en casos seleccionados en los que una lesión específica pueda ser únicamente evaluada por el examen del tejido.

Si hay antecedentes familiares de HAP se recomienda investigar posibles mutaciones del gen BMPR2 y si se identifican realizar estudio familiar con el objeto de detectar precozmente HP en portadores asintomáticos así como valorar **consejo genético** (Figura 4).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Recomendaciones generales y terapia básica

Realizar tareas físicas apropiadas a su capacidad física aconsejando sobre los síntomas que pueden aparecer para evitar cuadros sincopales. Ya que el embarazo puede suponer un estrés sobre el sistema cardiovascular debe evitarse con medidas de contracepción seguras y efectivas, evitar los anticonceptivos orales con estrógenos. La oxigenoterapia domiciliaria es útil y está indicada para mantener la saturación de O_2 por encima del 90%. Los diuréticos, especialmente espironolactona, pueden mejorar a los pacientes con fallo ventricular derecho. La digoxina se emplea en casos de cor pulmonale, fibrilación auricular y cuando existen síntomas de fallo cardiaco izquierdo. La utilización de tratamiento anticoagulante específico no está basada en estudios controlados pero la predisposición de estos pacientes a eventos trombóticos como el fallo cardiaco, la vida sedentaria o la trombofilia y el hallazgo de trombosis en las autopsias de estos pacientes favorecen su recomendación, excepto en la hipertensión portopulmonar con varices esofágicas. El objetivo es mantener un INR entre 1,5 y 2,5.

En los pacientes con un test de vasorreactividad agudo positivo, entre un 10 y un 15% de todos los casos, pueden utilizarse bloqueadores de los canales del calcio a dosis elevadas, nifedipino 120-240 mg/día y diltiazem 240-720 mg/día, pero sólo en la mitad de ellos la respuesta es mantenida. No existen trabajos randomizados que apoyen su empleo y en la formas no primarias de HAP no son útiles.

Los pacientes incluidos en el grupo I son subsidiarios del mismo tratamiento médico y en general pueden tener la misma respuesta, aunque en los estudios realizados siempre responden mejor los las formas idiopáticas. Casi la mitad de los pacientes con EPVO desarrollan edema pulmonar al iniciar el tratamiento específico para la HAP.

Prostaglandinas

La prostaglandina I2 (prostaciclina) es un derivado del metabolismo del ácido araquidónico del endotelio vascular. Produce relajación de la musculatura lisa vascular estimulando la producción de AMP cíclico (c-AMP), inhibe el crecimiento de las células musculares lisas e inhibe la agregación plaquetaria.

Epoprostenol (prostaciclina sintética)

Se utiliza desde principios de los 80 y la ausencia de respuesta hemodinámica en el test de vaso-

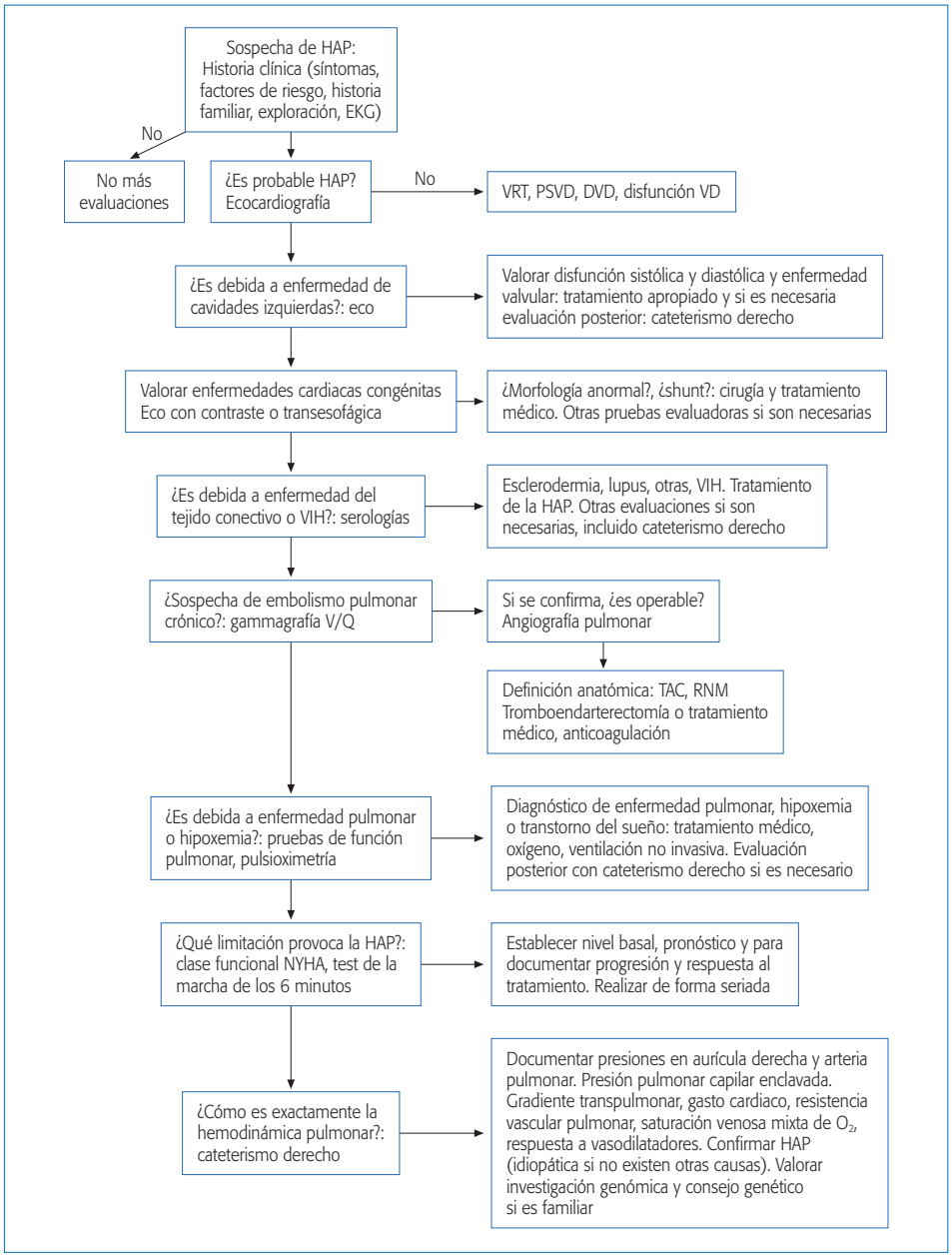

Figura 4. Evaluación de un paciente con sospecha de hipertensión arterial pulmonar.

rreactividad no presupone su falta de respuesta en el tratamiento a largo plazo. De hecho es el tratamiento del que se dispone más experiencia clínica y más evidencia científica, habiendo demostrado en ensayos clínicos controlados una mejora en la supervivencia de los pacientes. Además, mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y respuesta de las variables hemodinámicas tanto en pacientes con la forma primaria de la HAP como en las formas asociadas a esclerodermia.

Las limitaciones con esta droga son que tiene una vida media de 3 minutos, se inactiva con pH bajo, debe administrarse por un catéter central de forma continua con bomba de infusión. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor mandibular, cefalea, náuseas, enrojecimiento cutáneo, diarrea que están relacionados con la dosis y suelen ser aceptablemente tolerados. El mayor riesgo lo supone la sepsis relacionada con el catéter (0,1-0,6/paciente y año). También pueden llevar a peligro para la vida el fallo de la bomba o la deslocalización del catéter.

Teprostinil

Análogo sintético de la prostaciclina, con vida media entre dos y tres horas por lo que se puede administrar por vía subcutánea en infusión continua. Existe un ensayo clínico controlado sobre 470 pacientes en el que se observó una mejoría en la capacidad de ejercicio, eventos clínicos y parámetros hemodinámicos. En el 85% de los casos se produce dolor local en el punto de infusión, con lo que se debe disminuir la dosis y lleva hasta en un 8% a la interrupción del tratamiento. Puede ser utilizado por vía intravenosa. Pacientes que han tenido complicaciones graves con epoprostenol pueden ser tratados con esta sustancia.

Iloprost inhalado

Es un análogo de la prostaciclina con vida media de 20 minutos que se administra por vía inhalada. Existe un ensayo controlado con 207 pacientes en los que se observó una mejoría en el test de la marcha de los 6 minutos y de la clase funcional de la NYHA. El mayor inconveniente proviene de su vida media corta por lo que debe inhalarse entre 6 y 12 veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes son la tos y los síntomas ligados a la vasodilatación sistémica que produce. También puede ser administrado por vía intravenosa.

Beraprost

Es el único análogo de la prostaciclina oral que se utiliza. Alcanza su pico de concentración sérica en 30 minutos y tiene una vida media de 40 minutos. La dosis utilizada suele ser de 80 mg cuatro veces al día. Hay ensayos controlados en los que se ha demostrado un aumento de la capacidad de ejercicio en pacientes con la forma primaria de HAP, que no fue mantenida más allá de los primeros 6 meses. Los efectos adversos más frecuentes son los ligados a la vasodilatación sistémica que produce.

Antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (ERA)

La endotelina 1 activa receptores ETA, que causan vasoconstricción y proliferación vascular y ETB, que produce un aclaramiento de la endotelina y aumenta la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina por las células endoteliales.

Bosentan

Es un antagonista dual de los receptores de la endotelina y se administra por vía oral. Existen ensayos clínicos controlados en los que se demuestra una mejoría de la capacidad de ejercicio, de las variables hemodinámicas, y de la clase funcional a largo plazo en pacientes con HAP primaria y con esclerodermia. Se han publicado estudios en pacientes en clase funcional II. Es metabolizado en el hígado y puede producir un aumento de la ALT, dosis dependiente. Con las cantidades utilizadas, 125 mg dos veces al día, se produce una elevación hasta 8 veces de la ALT en entre un 3 y un 7% de los pacientes. Se recomienda un control mensual de las enzimas hepáticas. No se han detectado lesiones hepáticas permanentes o fallo hepático en más de 12.000 pacientes tratados con esta sustancia. También se ha utilizado en niños y en pacientes con síndrome de Eisenmenger.

Sixtasentan y ambrisextan

Bloqueadores selectivos del receptor de la endotelina 1 ETA, mientras mantiene los efectos positivos de los receptores ETB. Ya existen estudios amplios con estas drogas que demuestran su efectividad aunque parece que también pueden producir hepatitis.

Inhibidores de la fosfodiesterasa V

El sildenafilo produce un efecto vasodilatador, mejorando la actividad del óxido nítrico endóge-

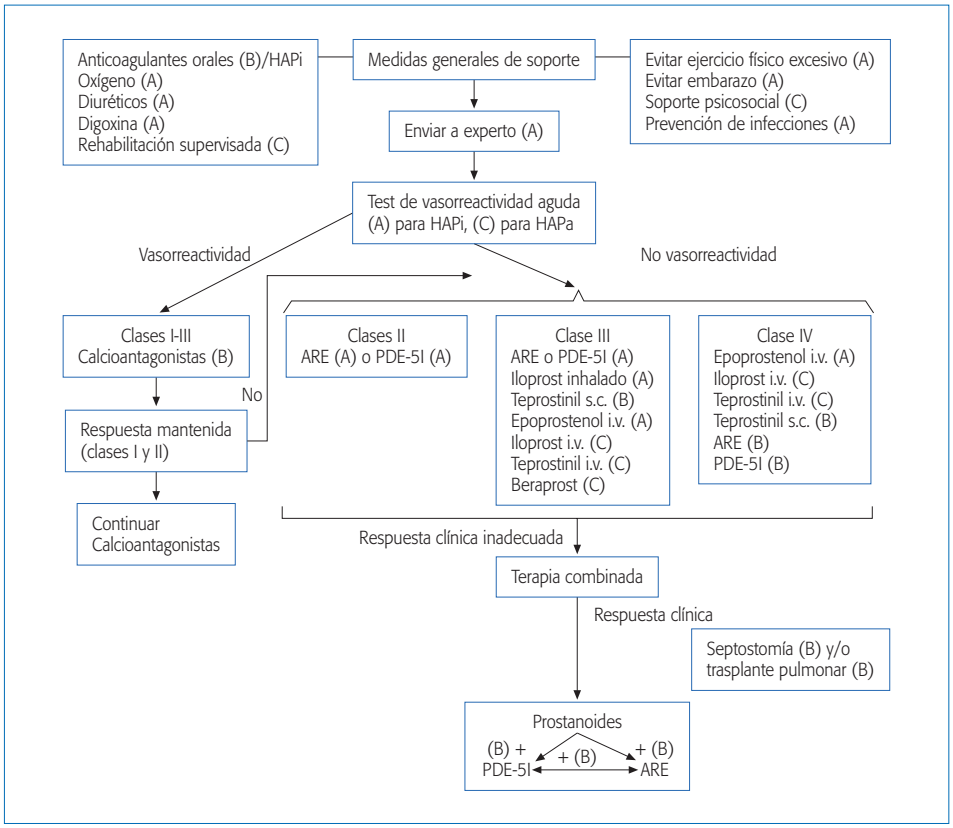

Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar. Entre paréntesis, nivel de evidencia. ARE: antagonistas de los receptores de endotelina; PDE-5I: inhibidores de la fosfodiesterasa; HAPi: HAP idiopática; HAPa: HAP asociada a conectivopatías, fármacos. Respuesta clínica inadecuada: aumentar clase funcional o mantenerse en la misma con deterioro hemodinámico en reposo, test de la marcha < 350 m.

no, a través del GMP-c, impidiendo la ruptura de éste por la fosfodiesterasa V. Existen algunos ensayos controlados a dosis de 20 mg/8 h donde se demuestra su eficacia en la mejoría de parámetros cardiovasculares y capacidad de ejercicio. Existen estudios en marcha para valorar su efecto aditivo a otros tratamientos. El tadalafilo es otro inhibidor con mayor potencia y existen estudios en curso.

Óxido nítrico

Vasodilatador endógeno, que relaja la musculatura lisa vascular.

Se administra por vía inhalada. No existen estudios de uso continuado.

Terapia combinada

Es una posibilidad atrayente ya que los distintos fármacos actúan por mecanismos diferentes. La adición de bosentan o sildenafilo a terapias ya existentes parece que mejora los parámetros de efectividad y ya han aparecido estudios con peso para afirmarlo. Aunque en este momento no se dispone de información sobre la combinación más efectiva, se considera indicada la terapia combinada si con monoterapia no se consigue un aceptable control de la enfermedad (Figura 5).

Indicaciones de cirugía

Los pacientes en clases III y IV y aquellos que tienen mal pronóstico a pesar del tratamiento médi-

co deben ser referidos para evaluación de trasplante bipulmonar (TB) o cardiopulmonar (TCP) (evidencia A-B). Otra posibilidad es considerar la septostomía atrial (evidencia C). En los casos de HAP con tromboembolismo crónico que sean catalogados de operables el procedimiento de elección es la tromboendarterectomía (evidencia B). En adultos con lesiones congénitas simples el tratamiento consistiría en su reparación y TB (evidencia C), si las lesiones son complejas habría que realizar el TCP.

Hipertensión pulmonar en pacientes con patología respiratoria

En los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño, el tratamiento debe ser CPAP o ventilación no invasiva y, si hiciera falta, añadir oxigenoterapia. Los pacientes con EPOC raramente tienen cifras de presión arterial pulmonar por encima de 50 mmHg, si esto ocurre habrá que valorar si existen otras enfermedades asociadas. El diagnóstico mediante ecocardiografía de HAP, es muchas veces poco fiable, sobreestimando las cifras en más del 50% de los casos. Aparte de los tratamientos habituales en la EPOC avanzada no hay estudios que hayan avalado de forma clara el uso de nuevos fármacos, incluso pueden ser perjudiciales. Hay algunos estudios, en los que el uso de análogos de la prostaciclina y sildenafilo mejoran a los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que tienen HAP.

Tratamiento en otras formas de hipertensión arterial pulmonar

Superponible a la HAP idiopática en: asociada a enfermedades del tejido conectivo y a cardiopatías congénitas (evidencia A) y en la inducida por tóxicos.

En la asociada al VIH, puede ir bien la terapia estándar y la terapia antirretroviral de alta actividad.

En la hipertensión portopulmonar existen problemas con los calcioantagonistas y con bosentan y epoprostenol. Se puede valorar el mononitrato de isosorbide en los respondedores (D) y el iloprost en los no respondedores (D).

La enfermedad venooclusiva y en la hemangiomatosis capilar pulmonar, pueden presentar edema pulmonar con el tratamiento; el trasplante pulmonar se considera el tratamiento de elección.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica se establece por la presencia de fenómenos trombóticos pulmonares e HP tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto. En estos pacientes es preciso determinar si las lesiones trombóticas tienen una localización proximal o distal. Para ello la prueba radiológica de referencia es la angiografía pulmonar selectiva. En la enfermedad tromboembólica crónica proximal la tromboendarterectomía es el tratamiento de elección y en la distal se puede valorar el bosentan o sildenafilo.

En los pacientes con HP asociada a cardiopatía izquierda (30-40%) y que es la forma más frecuente de HP, la elevación de la PSAP en el ecocardiograma no constituye por sí misma una indicación de estudio hemodinámico. El cateterismo derecho se realizará cuando haya dudas diagnósticas sobre si la HP detectada en el ecocardiograma es HAP (HP precapilar) o HP asociada con enfermedad cardiaca izquierda (HP poscapilar), generalmente pacientes con función sistólica normal y únicamente disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. El tratamiento es el de la enfermedad subyacente ya que no se han objetivado claramente beneficios del tratamiento específico.

SEGUIMIENTO

Se recomienda valoración de la situación funcional y tolerancia al ejercicio a los tres meses de iniciar el tratamiento, ya que es predictivo de la evolución a largo plazo. Son indicadores de respuesta favorable el alcanzar una clase I-II, recorrer más de 380 m en el test de 6 minutos y un consumo pico de oxígeno mayor de 10 ml/kg/min. Se recomienda repetir ecocardiografía cada 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin LJ. American College of Chest Phisicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 1S-91S.
2. Faber HW, Loscalzo J. Mecanism of disease: Pulmonary arterial hipertension. N Engl J Med 2004; 351: 1655-65.

3. Humbert M, Sitbon O, Simmoneau G. Drug therapy: Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004; 351; 1425-36.

4. Galic N, Seeger W, Naeije R, Simonmeau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1s-90s.

5. Olceswski H, Simonneau G, Galie N. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322s-9s.

6. Rubin LJ, Badesch D, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.

7. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continous subcutaneous infusion of teprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A doble-blind, randomized, placebo controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800-4.

8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A randomized double-blind placebo controlled trial. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1496-502.

9. Badesch D, Abman S, Simonneau G, Rubin LJ, Laughlin V. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*: Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007; 131: 1917-28.

10. Barberà JA, Escribano P, Morales P et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. Arch Bronconeumol 2008; 44: 87-99.

11. Stolz D, Rash H, Lnka A et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. Eur Repir J 2008; 32: 619-28.

12. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 1371-85.

42

Neumonía adquirida en la comunidad

J.J. Martín Villasclaras, A. Dorado Galindo, P. Jiménez Escobar, M.C. Escobedo Pajares

INTRODUCCIÓN

La neumonía es un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar de origen infeccioso. Los microorganismos llegan al pulmón la mayoría de las veces por microaspiraciones de secreciones orofaríngeas, pero también pueden hacerlo por inhalación de aerosoles contaminados, vía hemática, por contigüidad o macroaspiración. Coincide con una alteración de nuestros mecanismos de defensa (mecánicos, humorales o celulares) o con la llegada excesiva de gérmenes que sobrepasan nuestra capacidad normal de "aclaramiento".

Puede afectar a pacientes inmunocompetentes o inmunodeprimidos y puede ocurrir fuera del hospital o dentro de él (nosocomial), originando manejos y actitudes terapéuticas muy diferentes. Nosotros consideraremos las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) o extrahospitalarias en pacientes inmunocompetentes, incluidos los infectados por VIH (no SIDA), y en los capítulos siguientes se tratarán los otros tipos de neumonías.

Las NAC representan un problema de salud importante a nivel mundial que motiva que las principales sociedades relacionadas con el problema publiquen de manera periódica recomendaciones o guías clínicas para facilitar su manejo y tratamiento. La implementación de estas guías ha mostrado una disminución de la mortalidad, de los ingresos hospitalarios y de la duración de la hospitalización en estos pacientes. Recientemente se ha publicado una guía conjunta de las dos sociedades americanas más implicadas en este problema con niveles de evidencia y grados de recomendación: nivel I (alto) representan trabajos bien diseñados, controlados y randomizados; nivel II (moderado), trabajos bien diseñados, controlados, pero sin randomizar, incluyendo estudios de cohortes de pacientes, series de pacientes y estudios caso-control; y nivel III (bajo), casos estudios y opiniones de expertos[1]. En nuestro país disponemos de varias guías en las que también se aplican los niveles de evidencia científicos que la apoyan[2,3].

Las NAC tienen una **incidencia** que oscila entre 3 y 13 casos por 1.000 habitantes y año, siendo en nuestro país de 1,62 y estimándose que un médico de familia puede ver entre 6 y 10 casos al año. Es más frecuente en invierno, en mayores de 65 años y en varones. Ingresan alrededor de un 25%, y de los pacientes que acuden a urgencias, lo hacen un 61%, de los que cerca de un 9% lo harán en una unidad de cuidados intensivos (UCI); la estancia media es de 11,7 días y ocasiona un promedio de inactividad de 23 días[4]. La **mortalidad** en pacientes ambulatorios es del 5%, si ingresan en el hospital ronda el 14% y puede llegar al 36% si lo hace en la UCI[5].

Los **agentes etiológicos** varían según consideremos las NAC en pacientes ambulatorios, ingre-

sados en planta o en la UCI, pero el *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo con diferencia el germen más frecuente en todas las series y el que conlleva mayor mortalidad (Tabla I). En pacientes ambulatorios le siguen *Mycoplasma pneumoniae*, virus y *Chlamydia pneumoniae*; en pacientes ingresados en planta se añaden las enterobacterias y la *Legionella*, y es más frecuente el *Haemophilus influenzae*; y en los ingresados en UCI, tras el neumococo surgen la *Legionella*, las enterobacterias y el *Staphylococcus aureus* como más frecuentes. No se identifican gérmenes en un 40-60% de los casos[6]. En nuestro país existen algunas diferencias regionales con mayor incidencia de *Legionella* en el área mediterránea y de *Coxiella burnetti* en el norte.

Algunos **datos epidemiológicos**, como factores ambientales, laborales o del propio huésped, pueden ser de ayuda al sugerir determinados agentes implicados en las NAC[1-3] (Tabla II).

Tabla I. Etiología de la NAC en Europa[6]

Microorganismos (nº de estudios)	Comunidad (9)	Hospital (23)	UCI (13)
Streptococcus pneumoniae	19	26	22
Haemophilus influenzae	3	4	5
Legionella sp	2	5	8
Staphylococcus aureus	0,2	1	8
Moraxella catarrhalis	0,5	2	
Enterobacterias	0,4	3	7
Mycoplasma pneumoniae	11	7	2
Chlamydia pneumoniae	8	7	
Chlamydia psittaci	1	2	1
Coxiella burnetii	1	1	0,2
Virus	12	11	5
Otros microorganismos	2	2	7
No identificados	50	44	41

Los datos se presentan en %.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de neumonía se basa en la presencia de fiebre, síntomas respiratorios variables y un infiltrado en la radiografía de tórax o cualquier otra técnica de imagen (nivel III).

La **fiebre** aparece en la mayoría de los pacientes, la mayor parte de los cuales tienen taquipnea, crepitantes en la auscultación y en sólo un tercio de ellos, signos de consolidación.

Los **síntomas respiratorios** son inespecíficos: tos, expectoración, disnea y dolor pleurítico son los más frecuentes. Los ancianos pueden tener menos síntomas o ser menos severos que los jóvenes y en ellos no es infrecuente que se presenten como un cuadro confusional agudo. En personas jóvenes y sin comorbilidades se ha señalado la utilidad de distinguir entre neumonía "típica" y "atípica"[2], sugiriéndose como datos de neumonía "típica" (neumocócica): fiebre de presentación aguda con escalofríos, expectoración herrumbrosa o mucopurulenta, dolor pleurítico, herpes labial, semiología de condensación (soplo tubárico), leucocitos > 10.000 o < 4.000 y condensación lobar en la radiografía de tórax con broncograma aéreo; una presentación más solapada, sin escalofríos, con tos seca o poco productiva y predominio de síntomas extrapulmonares (artromialgias, cefalea, vómitos, diarreas) con auscultación variable puede asociarse a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Coxiella* y virus; y un cuadro mezcla de los dos anteriores, puede verse con la *Legionella*, donde es frecuente la presencia de hiponatremia, hipofosfatemia y hematuria.

La **radiografía de tórax,** posteroanterior y lateral, es imprescindible para establecer el diagnóstico, porque síntomas parecidos pueden apreciarse en bronquitis aguda y otras enfermedades no infecciosas. Las alteraciones radiológicas deben ser de nueva aparición y podemos observar una condensación alveolar única, parcheada (bronconeumonía) o infiltrados intersticiales. Aunque ni las alteraciones radiográficas ni el cuadro clínico nos permiten conocer de manera fiable la etiología de la NAC (nivel II), algunos hallazgos radiológicos pueden sugerir una etiología específica (tuberculosis, absceso), detectar procesos asociados (obstrucción endobronquial), o valorar la gravedad (afectación multilobar, derrame pleural). La disociación clínico

Tabla II. Datos epidemiológicos de interés en las NAC[1-3]

Condición	Patógeno
Exposición a aire acondicionado, estancias en hotel u hospital	*Legionella pneumophila*
Residentes en asilos/residencias 3ª edad	*S. pneumoniae*, enterobacterias, *H. influenzae*, *S. aureus*, anaerobios, *Chlamydia pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *P. aeruginosa*
Residentes en prisiones	*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*
Epidemia de gripe en la comunidad	Virus influenza, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae*
Contacto con aves	*Chlamydia psittaci*
Contacto con conejos	*Francisella tularensis*
Contacto con animales de granja, productos de animales o gatas parturientas	*Coxiella burnetti*
Anciano	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, enterobacterias
Alcoholismo	*S. pneumoniae* (incluido neumococo resistente), anaerobios, *Acinetobacter*, enterobacterias, *M. tuberculosis*
Diabetes mellitus	*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Legionella*
EPOC/fumadores	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Moraxella catharralis*, *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*
Bronquiectasias, FQ	*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *S. aureus*
Obstrucción de la vía aérea	Anaerobios, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*
Esplenectomía	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*
Enfermedad periodontal	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios)
Alteración del nivel de conciencia	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios)
Aspiración de gran volumen	Anaerobios, neumonitis química
Tratamiento antibiótico previo	*S. pneumoniae* resistente, enterobacterias, *P. aeruginosa*
Tratamiento prolongado corticoideo	*Legionella*, *Nocardia* sp, *Aspergillus*, *M. tuberculosis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*
Malnutrición	*P. aeruginosa*
VIH + (estadio precoz)	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. tuberculosis*
VIH + (estadio tardío)	Los de arriba más: *P. jiroveci*, *Cryptococcus*
ADVP	*S. aureus*, anaerobios, *M. tuberculosis*, *P. jiroveci*, *S. pneumoniae*

ADVP: adicción a drogas vía parenteral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

radiológica se ha observado en algunas neumonías "atípicas" y una radiografía normal puede verse en pacientes con *P. jiroveci* (antes *P. carinii*), deshidratados, neutropénicos y en las primeras 24 horas de su instauración[7]. Los pacientes hospitalizados con sospecha de neumonía, pero con Rx de tórax negativa, deben tratarse como tal y repetir la placa en 24-48 horas[1].

El **laboratorio general** nos ayuda a completar la valoración del paciente y a decidir dónde reali-

zaremos el tratamiento (ambulatorio o ingresado). Solicitaremos hemograma, bioquímica general y pulsioximetría; si la SpO_2 es < 92% o existen datos de severidad, es necesario hacer una gasometría arterial (nivel III). En pacientes ambulatorios estas determinaciones son opcionales, recomendándose si existe enfermedad cardiorrespiratoria y a todos los que acuden al hospital.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico se obtiene aproximadamente en el 60% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos y sólo en el 20% de los casos de nuestra práctica diaria. Los procedimientos diagnósticos no son necesarios en los pacientes ambulatorios porque la antibioterapia empírica es casi siempre efectiva[8]; en los pacientes ingresados es una práctica habitual que, antes de iniciar la antibioterapia y sin retrasar su aplicación, solicitemos tinción de Gram y cultivo de esputo o aspirado bronquial, dos hemocultivos, antígenos urinarios de neumococo y *Legionella* y, si existe líquido pleural, toracocentesis[2,3]; sin embargo, la utilidad de algunos de estos test es controvertida, recomendándose su petición en función de las características de los pacientes y la severidad de la enfermedad[1].

Procedimientos no invasivos

- **La tinción de Gram y el cultivo del esputo o aspirado bronquial** reciente (de menos de 30 minutos) antes de iniciar el tratamiento antibiótico, en muestras de calidad (< 10 células epiteliales y > 25 leucocitos polimorfonucleares/campo), pueden ser muy útiles para el inicio de la antibioterapia empírica (nivel III), sobre todo si se sospecha un patógeno resistente o poco habitual (nivel II). El punto de corte para distinguir infección de colonización en las muestras expectoradas o tras aspirado traqueal en cultivos cuantitativos es de 10^6 UFC/ml. Se puede obtener un diagnóstico específico mediante tinciones para *P. jiroveci* o *M. tuberculosis* en pacientes con clínica apropiada, y con el cultivo si se aísla *Mycobacterium tuberculosis* o *Legionella pneumophila*, aunque requieren medios especiales y tienen crecimiento lento.
- **Los hemocultivos** son poco sensibles (4-18%) pero específicos y su rentabilidad se reduce a la mitad si existe toma previa de antibióticos, discutiéndose hoy día su relación coste-eficacia[9]. El neumococo es el germen aislado en más de la mitad de los casos. Un hemocultivo positivo tiene valor etiológico y pronóstico (nivel II).
- **Los estudios serológicos** tienen valor epidemiológico, son sensibles y específicos, pero tardíos, siendo poco útiles para el diagnóstico precoz. Necesitan la seroconversión (elevación 4 veces el título inicial en fase de convalecencia, generalmente a los 21 días). Habitualmente se estudia *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetti*, detectándose a veces la presencia de IgM en la primera semana. No se recomienda de manera habitual (nivel III).
- **Antígenos urinarios:** la detección del antígeno neumocócico por inmunocromatografía es una técnica sencilla y rápida (15 minutos), que tiene una sensibilidad del 50-80% y una especificidad mayor del 90%; tras el alta pueden detectarse antígenos durante varias semanas. La ***detección del antígeno de*** **Legionella** serogrupo 1 tiene una sensibilidad del 70-90% y una especificidad de casi el 99%, necesitando de concentrar la orina, por lo que su resultado es más tardío (2 horas). La excreción del antígeno ocurre en el primer día y continúa durante semanas.
- **El líquido pleural** se detecta en el 30-50% de las neumonías. Siempre que ocupen más de 1 cm en la radiografía en decúbito lateral se hará toracocentesis para descartar la presencia de un empiema, que es la segunda causa de fallo terapéutico precoz en las NAC. Enviaremos una muestra para tinción de Gram, Ziehl, cultivos bacterianos aerobios y anaerobios (opcionalmente, para micobacterias y hongos) y detección de antígeno neumocócico; estudio bioquímico (glucosa, LDH, proteínas, PH, ADA) y determinación del número de leucocitos y su fórmula.

- **Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** que identifican fragmentos de ADN de los patógenos habituales en muestras de sangre, esputo, orina o líquido pleural no son de uso generalizado y no se recomiendan para la práctica diaria (nivel III).

Procedimientos invasivos

Las técnicas invasivas se consideran si no hay mejoría a las 72 horas del tratamiento empírico aparentemente correcto, o al ingreso en pacientes con neumonía grave para intentar hacer un diagnóstico precoz, aunque en estos casos el diagnóstico etiológico no mejora el pronóstico[10].

- **La punción transtorácica (PTT)** con aguja fina es una técnica sencilla, barata, rápida y bien tolerada que no necesita de medios ni personal especializados, tiene pocas complicaciones: neumotórax (< 10%) y hemoptisis (1-5%) y se puede realizar a la cabecera de la cama. No se hace en pacientes con ventilación mecánica. Es la técnica más específica de todas (100%). Su sensibilidad varía entre el 33 y 80% según el tipo de pacientes, uso de antibiótico, radioscopia e investigación de antígenos bacterianos[11].
- **La fibrobroncoscopia** es la técnica más empleada porque generalmente estos pacientes están intubados y tiene menos riesgos que la PTT, siendo más sensible y menos específica que ella. Necesita de medios y personal especializados y es más molesta en pacientes con neumonía y no intubados. Disponemos del cepillo protegido y del lavado broncoalveolar para realizar cultivos cuantitativos, que con un punto de corte de 10^3 y 10^4 UFC/ml discrimina colonización de infección, respectivamente. El cepillado bronquial tiene una sensibilidad entre 54 y 85% con una especificidad bastante alta ≥ 85%. El lavado broncoalveolar tiene menor sensibilidad que el cepillado, pero con igual especificidad, y la identificación de más de un 2-4% de microorganismos intracelulares predice un resultado positivo de los cultivos cuantitativos; parece ser la técnica preferida en la neumonía de evolución tórpida porque aporta en mayor medida patógenos no sospechados y diagnósticos alternativos[11], siendo particularmente útil para la detección de *P. jiroveci*, micobacterias, *Citomegalovirus*, *Nocardia* y hongos.
- **La punción transtraqueal** se dejó de hacer porque disponemos de otras técnicas menos molestas y con mayor rentabilidad.
- **La biopsia pulmonar** se considera excepcionalmente en las neumonías con mala evolución si con las técnicas anteriores no se obtiene un diagnóstico o si se sospecha una enfermedad no infecciosa asociada.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD. CRITERIOS DE INGRESO

Escalas pronósticas

Tras el diagnóstico clínico de NAC valoraremos la gravedad del cuadro para decidir el lugar del tratamiento (ambulatorio, hospitalizado en planta o UCI), y la pauta terapéutica más adecuada.

En la NAC se han identificado una serie de **factores de riesgo** que aumentan la probabilidad de muerte o de tener una evolución complicada; como ninguno de ellos son lo suficientemente sensibles y específicos como para predecir esta situación, se ha recurrido a modelos multivariantes conocidos como **escalas** o **índices pronósticos**, para ayudarnos en la toma de estas decisiones. Las dos escalas más utilizadas son la escala PSI *(Pneumonia Severity Index*) y la CURB65, ambas con limitaciones, pero se complementan, por lo que a juicio de los expertos se deben usar conjuntamente[12].

La escala PSI o de Fine clasifica a los pacientes en 5 grupos atendiendo a la puntuación obtenida tras la suma de 20 variables: demográficas, comorbilidades, hallazgos de la exploración física y alteraciones del laboratorio o radiológica[13] (Tabla III). En razón a la probabilidad de muerte de cada grupo se aconseja el lugar más idóneo de tratamiento: ambulatorio (grupos I y II), observación 24 horas en urgencias (grupo III) e ingreso hospitalario (grupos IV y V). Esta escala validada es especialmente útil para detectar a pacientes con bajo riesgo de mortalidad que podrían tratarse de manera ambulatoria (nivel I). Tiene como inconvenien-

Tabla III. Escalas pronósticas

Escala de Fine[13]

Características del paciente	Puntuación
Factores demográficos:	
• Edad en varones	Nº de años
• Edad en mujeres	Nº años – 10
• Asilo o residencia	+ 10
Comorbilidades:	
• Enfermedad neoplásica	+ 30
• Enfermedad hepática	+ 20
• Insuficiencia cardiaca congestiva	+ 10
• Enfermedad cerebrovascular	+ 10
• Enfermedad renal	+ 10
Hallazgos del examen físico:	
• Estado mental alterado	+ 20
• Frecuencia respiratoria ≥ 30/min	+ 20
• Tensión arterial sistólica < 90 mmHg	+ 20
• Temperatura < 35 °C o ≥ 40 °C	+ 15
• Pulso ≥ 125/min	+ 10
Hallazgos del laboratorio/Rx:	
• PH arterial < 7,35	+ 30
• BUN ≥ 30 mg/dl	+ 20
• Sodio < 130 mmol/L	+ 20
• Glucosa ≥ 250 mg/dl	+ 10
• Hematocrito < 30%	+ 10
• PaO_2 < 60 mmHg	+ 10
• Derrame pleural	+ 10

Mortalidad a los 30 días según la clase de riesgo

Clase de riesgo	Puntuación	Mortalidad (%)
Clase I	Si < 50 años y sin las comorbilidades reseñadas	0,1
Clase II	< 70	0,6
Clase III	71-90	0,9-2,8
Clase IV	91-130	8,2-9,3
Clase V	> 130	27,0-29,2

Escala CURB65[14]

Característica	Puntuación
Confusión (desorientación en el tiempo, espacio o personal)	1
Urea sérica > 7 mmol/l	1
Frecuencia respiratoria > 30/min	1
TA sistólica < 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg	1
Edad > 65 años	1

CURB65		CRB65	
Puntuación total	Mortalidad (%)	Puntuación total	Mortalidad (%)
0	0,7	0	1,2
1	2,1	1-2	8,5
2	9,2		
3	14,5	3-4	31
≥4	40		

tes que necesita del laboratorio, parece infravalorar la gravedad en sujetos jóvenes y no tiene en cuenta factores sociales que garanticen el cumplimiento del tratamiento y su seguimiento.

Una escala más simplificada y también validada es la **escala CURB65**, un acrónimo de confusión, urea (> 7 mml/L), frecuencia respiratoria (≥ 30 rpm), presión arterial (sistólica < 90 mmHg o diastólica ≥ 60) y edad (≥ 65 años)[14] (Tabla III). La confusión se puede valorar fácilmente por la desorientación temporoespacial o personal. Cada variable se valora con un punto y, dependiendo de su suma, existe una probabilidad de muerte: 0 puntos (mortalidad, 0,7%), 1 (2,1%), 2 (9,2%), 3 (14,5%), ≥ 4 (40%); se aconseja el ingreso con una puntuación ≥ 1. Para uso ambulatorio se validó esta misma escala sin la determinación de la urea, la escala CRB65, cuya probabilidad de muerte es: 0 punto (mortalidad, 1,2%), 1-2 (8,5%) y 3-4 (31%) (Tabla III). La escala CURB65 es más útil para identificar a los pacientes de riesgo más elevado.

En la actualidad se estudia el valor añadido a las escalas pronósticas de la proteína C reactiva y de la procalcitonina, como marcadores de falta de respuesta o fracaso terapéutico temprano, lo que podría influir en las decisiones de ingreso[15].

Es importante recordar que ninguna regla permite una categorización inequívoca en grupos de riesgo, por lo que sobre ellas, y ante la duda de hospitalizar a un paciente, siempre debe prevalecer el buen juicio clínico.

Criterios de ingreso en planta

Teniendo en cuenta las limitaciones de las escalas pronósticas y las recomendaciones actuales[1-3], se aceptan como criterios de ingreso hospitalario los siguientes:

- Cualquier criterio de ingreso en UCI.
- Clases IV y V de Fine.
- Clase III si tras un periodo de observación en urgencias (24 h) no es favorable.
- Indicación social: el entorno familiar o social no garantiza el cumplimiento del tratamiento o su evolución.
- Presencia de factores de riesgo no considerados en la escala de Fine: esplenectomía, patología neuromuscular o deformidad importante de la caja torácica.
- Puntuación con la escala CRB65 ≥ 1 (nivel II).

Criterios de ingreso en UCI

El ingreso en la UCI se considera si presenta cualquier criterio mayor o tres o más de los siguientes criterios menores[1] (nivel II):

- **Criterios mayores:**
  - Necesidad de ventilación mecánica invasiva.
  - Shock séptico con necesidad de vasopresores.
- **Criterios menores:**
  - Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto.
  - $PaO_2/FiO_2 \leq 250$.
  - Infiltrados multilobares.
  - Confusión o desorientación
  - Uremia (BUN ≥ 20 mg/dl).
  - Leucopenia (< 4.000/mm^3).
  - Trombocitopenia (< 100.000/mm^3).
  - Hipotermia (< 36 °C).
  - Hipotensión que requiere líquidos intensivos.

También se considera una puntuación en la escala CURB65 > 3[2] (nivel II).

TRATAMIENTO

Antibioterapia empírica inicial

El tratamiento inicial de las NAC es empírico y dependerá de la gravedad del cuadro clínico y de la etiología más probable, estableciéndose tres grupos bien definidos según el lugar más adecuado para tratarla: grupo 1 (domicilio), grupo 2 (hospitalizado en planta) y grupo 3 (UCI). Un tercer factor a tener en cuenta es la resistencia local de los antibióticos. En Andalucía, la resistencia del neumococo a la penicilina y a los macrólidos descrita en los adultos es del 23 y del 39%, respectivamente[16].

Algunos datos clínicos pueden sugerir la presencia de neumococos resistentes a penicilina: edad superior a 65 años, EPOC, alcohólicos, inmunodeprimidos, comorbilidades múltiples, contactos con niños en guarderías, ingreso hospitalario reciente o tratamiento antibiótico con beta-lactámicos en los últimos 3 meses[2]. Igualmente, otros factores pueden sugerir resistencia del neumococo a las fluoro-

Tabla IV. Tratamiento empírico inicial recomendado para las NAC[1-3]

Lugar del tratamiento	Pauta	NE	Vía	Duración
Grupo 1: Ambulatorio				
• Previamente sano	– Amoxicilina + macrólido[a]; o	I	Oral	10 días
	– Levofloxacino o moxifloxacino[b]	I		7-10 días
• Con comorbilidad/es	– Levofloxacino o moxifloxacino; o	I	Oral	7-10 días
	– Amoxi/clavulánico + macrólido[a]	I		7-10 días
Grupo 2: Planta	– β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, amoxi/clavulánico o ertapenem[c]) + macrólido[a]; o	I	I.v.	10-14 días
	– Levofloxacino	I	I.v.	10-14 días
Grupo 3: UCI	– β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona) + levofloxacino; o	I	I.v.	10-14 días
	– β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona) + macrólido[a]; o	II	I.v.	10-14 días
	– Alergia a penicilina: levofloxacino + aztreonam		I.v.	10-14 días
Situaciones especiales				
• Sospecha de anaerobios	– Amoxi/clavulánico[d]; o		I.v.	14 días[e]
	– Piperacilina-tazobactam[f]; o		I.v.	14 días
	– Clindamicina + β-lactámico (cefotaxima o ceftriaxona)		I.v.	14 días
• Sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*	– β-lactámico antipseudomona (piperacilina/tazobactam, cefepime, imipenem, meropenem) + ciprofloxacino o levofloxacino; o	III	I.v.	14 días
	– β-lactámico antipseudomona + aminoglucósido + azitromicina; o	III	I.v.	14 días
	– β-lactámico antipseudomona + aminoglucósido + levofloxacino;	III	I.v.	14 días
	– Alergia a penicilina: sustituir B-lactámico por aztreonam	III	I.v.	14 días
Sospecha de CA-MRSA	– Añadir vancomicina o linezolid	III		

CA-MRSA: Staphylococcus aureus *meticilín resistente adquirido en la comunidad; NE: nivel de evidencia; UCI: unidad de cuidados intensivos.*
[a]*Claritromicina 10 días, azitromicina 3-5 días.* [b]*Si ha recibido antibióticos en los 3 últimos meses.* [c]*Puede resultar útil si ha recibido antibioterapia previa (experiencia limitada).* [d]*Amoxi/clavulánico a dosis altas: 2/0,2 g/8 horas.* [e]*Si existe cavitación se mantendrá hasta la resolución radiológica.* [f]*Si se sospecha resistencia a amoxi/clavulánico (uso reciente, hospitalización previa, centro de crónicos).*

quinolonas: EPOC, infección nosocomial, residencia en asilos y exposición previa a fluoroquinolonas[17].

En base a todo ello, se han establecido unas recomendaciones con diferentes opciones terapéuticas[1-3] (Tablas IV y V), que deben iniciarse tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y preferiblemente en el área de urgencias[1,18] (nivel III). La elección de antibióticos incorrectos cuando no están indicados en pacientes ambulatorios pueden promover el desarrollo de resistencias a los mismos.

Estos aspectos generales no son aplicables a algunas situaciones clínicas especiales: **sospecha de anaerobios** (expectoración maloliente o antecedente de aspiración y radiografía con necrosis o cavitación), **sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*** (bronquiectasias, fibrosis quística, EPOC severa, corticodependencia con > 10 mg/día de prednisona, más de 4 ciclos de antibióticos en el último año y malnutrición), y **sospecha de *Staphylococcus aureus* meticilín resistente adquirido en la comunidad (CA-MRSA)** (gripe previa, neumonía cavitada sin factores de riesgo para aspiración por anaerobios). La antibioterapia recomendada en estas situaciones se establece en la Tabla IV.

Medidas generales

Todos los pacientes con NAC deben hacer reposo, tomar líquidos abundantes y tratamiento sinto-

Tabla V. Dosis y vías de administración de los antibióticos en las NAC[1-3]

Antibiótico	Vía	Dosis
Amikacina	I.v.	15 mg/kg/24 h
Amoxicilina	Oral	1 g/8 h
Amoxi/clavulánico	Oral	875/125 mg/8 h
Amoxi/clavulánico	Oral	2 g/125 mg/12 h
Amoxi/clavulánico	I.v.	1-2 g/200 mg/8 h
Azitromicina	Oral-i.v.	500 mg/24 h
Aztreonam	I.v.	2 g/6 h
Cefditoreno	Oral	400 mg/12 h
Cefepima	I.v.	2 g/12 h
Cefotaxima	I.v.	1-2 g/8 h
Ceftriaxona	I.v.	1-2 g/24 h
Ciprofloxacino	Oral	500-750 mg/12 h
Ciprofloxacino	I.v.	400 mg/8-12 h
Claritromicina	Oral	1.000 mg/24 h
Claritromicina	I.v.	500 mg/12 h
Clindamicina	Oral	300 mg/8 h
Clindamicina	I.v.	600 mg/8 h
Ertapenem	I.v.	1 g/24 h
Imipenem	I.v.	1 g/8 h
Levofloxacino	Oral-i.v.	750 mg/24 h
Linezolid	Oral-i.v.	600 mg/12 h
Meropenem	I.v.	1 g/8 h
Moxifloxacino	Oral	400 mg/24 h
Piperacilina-tazobactam	I.v.	4-0,5 g/6-8 h
Tobramicina	I.v.	6 mg/kg/24 h
Vancomicina	I.v.	15 mg/kg/12 h

mático para la fiebre y el dolor torácico. Los pacientes ingresados pueden requerir oxigenoterapia para mantener una $SpO_2 \geq 90\%$ o $PaO_2 > 60$ mmHg, reposición de líquidos intravenosos, drogas vasoactivas, ventilación mecánica no invasiva o invasiva.

Estabilidad clínica y tratamiento secuencial

Un paciente alcanza la estabilidad clínica cuando mantiene estable sus signos vitales durante 24 horas (Tª ≤ 37,8 °C, FR ≤ 24 rpm, FC ≤ 100 lpm, TA sistólica ≥ 90 mmHg y $SpO_2 \geq 90\%$ o la previa si es una EPOC o recibe oxigenoterapia en casa), es capaz de tomar la medicación vía oral y tiene un estado mental normal (o recupera el anterior)[19].

El **tratamiento secuencial** es el paso de la antibioterapia parenteral a la vía oral manteniendo los mismos niveles plasmáticos. Se realiza cuando se alcanza la estabilidad clínica, con el mismo antibiótico o grupo farmacológico y generalmente ocurre a los 2-4 días de iniciar el tratamiento[20]. Con ello se pretende dar mayor comodidad al paciente, manteniendo su seguridad y reduciendo los costes y la estancia hospitalaria.

Alta hospitalaria

Se considera cuando el paciente alcanza la estabilidad clínica, no tiene otros problemas médicos que requieran hospitalización y dispone de un entorno adecuado para continuar el tratamiento[21].

Tras la estabilización, la posibilidad de deterioro clínico grave es ≤ 1%[19] y la observación durante 24 horas más en el hospital no supone mayor beneficio, describiéndose el mismo número de reingresos y mortalidad a los 30 días en sujetos observados y no observados[22]. Por otro lado, el alta con algún parámetro de inestabilidad está ligado a mayor número de reingresos o muertes[23].

Duración del tratamiento

Existen pocos datos en la literatura que indiquen la duración óptima en los 3 grupos establecidos, pero los diferentes consensos aconsejan tener en cuenta la gravedad de la neumonía, comorbilidades del paciente, presencia de bacteriemia, evolución y el agente etiológico, si se conoce[1-3]. Las recomendaciones generales establecidas son: 7-10 días para las neumonías que hacen el tratamiento ambulatorio y 10-14 días para aquellas que lo hacen en el hospital (Tabla IV); si la neumonía es causada por *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*, se debe realizar tratamiento durante un mínimo de 2 semanas y si se trata de una neumonía cavitada, puede llegar a 4 semanas (nivel II).

Hoy día se recomienda un mínimo de cinco días de tratamiento (nivel I), y antes de retirar la

antibioterapia, asegurar la ausencia de fiebre durante 48-72 horas y no tener más de un 1 criterio de inestabilidad de los ya comentados[1,24] (nivel II).

ASPECTOS EVOLUTIVOS DE INTERÉS

Controles radiológicos

La resolución radiológica es más lenta que la resolución clínica y a veces puede empeorar a pesar de la mejoría sintomática. Los controles radiológicos dependerán de la evolución clínica; si es satisfactoria en pacientes ambulatorios, se hará un control a las 4-6 semanas de finalizar el tratamiento, y en pacientes hospitalizados puede adoptarse una postura parecida, no recomendándose su práctica sistemática al alta[2]. Lo que es imprescindible en todos los casos es comprobar la "curación" radiológica de la neumonía.

Recientemente se ha visto que sólo el 25% de las NAC severas normalizaron la radiografía a la semana, y que el 53% lo hicieron a las 4 semanas, la mayoría de los cuales tenían menos de 50 años y sin enfermedad pulmonar subyacente, tardando hasta 3 meses en normalizarse si eran mayores o tenían enfermedad pulmonar[25].

Resoluciones en pocos días nos deben sugerir edema pulmonar, sobre todo en pacientes ancianos. La presencia de comorbilidades, bacteriemia, enfermedad multilobar o neumonía por *Legionella* pueden demorar la resolución radiológica. La persistencia de alteraciones radiológicas si no se acompaña de mejoría clínica, o el empeoramiento clínico en el periodo de convalecencia, nos debe alertar de la posibilidad de patología endobronquial subyacente.

Neumonía que no responde

Se define como la situación en la que existe una respuesta clínica inadecuada a pesar del tratamiento antibiótico correcto. Supone el 6-15% de las NAC que se ingresan y existen 2 patrones bien definidos: **neumonía que no responde**, aquella que se demora o no alcanza la estabilidad clínica en 72 horas, y **neumonía progresiva**, la que continúa evolucionando con deterioro clínico, fallo respiratorio, necesidad de apoyo ventilatorio y/o shock séptico, lo que ocurre generalmente en las primeras 72 horas[1]. Otro término descrito es la neumonía de lenta resolución o no resuelta, por persistencia de infiltrados radiológicos más allá del mes de inicio del cuadro clínico.

Las **causas** de neumonía que no responde varían según el momento de su evaluación, precoz (< 72 horas) o tardía, y pueden depender del propio sujeto o deberse a causas infecciosas o no infecciosas[1,26] (Tabla VI); si la antibioterapia inicial fue adecuada, lo más frecuente es una respuesta inadecuada del huésped más que una antibioterapia incorrecta o un microorganismo inhabitual. Hasta un 44% de las neumonías que no responden son idiopáticas[27].

La **evaluación** de este problema clínico supone:

- Reevaluar los estudios microbiológicos iniciales.
- Rehistoriar al paciente buscando factores de riesgo para gérmenes inhabituales o multirresistentes (viajes, animales domésticos, familiares con síntomas parecidos).
- Exploraciones complementarias: ecocardiografía, TAC de tórax (derrame pleural, cavitación, tumores, absceso pulmonar, obstrucción endobronquial, neumonía organizada criptogénica), angioTAC (sospecha de tromboembolismo pulmonar).
- Obtención de nuevas muestras microbiológicas con métodos no invasivos e invasivos y valorando como final el riesgo/beneficio de una biopsia pulmonar por minitoracotomía o videotoracoscopia.

El **tratamiento** recomendado a la espera de los nuevos resultados debería incluir: un betalactámico antipseudomona (cefepime, imipenem, meropenem o piperacilina-tazobactam) más una fluorquinolona intravenosa y tratamiento específico si se sospecha *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* meticilín resistente o *Aspergillus*. Si no hay respuesta, el siguiente cambio terapéutico se hará de acuerdo con los resultados microbiológicos obtenidos y si estos son negativos y seguimos sin mejoría, se valorará la administración de corticoides ante la posibilidad de que sea una neumonía organizada criptogénica.

Tabla VI. Patrones y etiología de las neumonías que no responden[1]

	Precoz (< 72 h)	Tardía
Neumonía que no responde	Respuesta normal	Patógeno resistente: • No cubierto • Sensibilidad inapropiada Derrame pleural/empiema Sobreinfección nosocomial: • Neumonía nosocomial • Extrapulmonar No infecciosa: • NOC • Diagnóstico erróneo: TEP, IC, vasculitis • Fiebre por fármacos
Neumonía progresiva	Severidad en presentación Patógeno resistente: • No cubierto • Sensibilidad inapropiada Infección a distancia: • Derrame metaneumónico/empiema • Endocarditis, meningitis, artritis Diagnóstico erróneo: • TEP, aspiración, SDRA, vasculitis	Sobreinfección nosocomial: • Neumonía nosocomial • Extrapulmonar Exacerbación de comorbilidades Enfermedad no infecciosa intercurrente: • TEP • IAM • Fallo renal

SDRA: síndrome del distrés respiratorio del adulto; NOC: neumonía organizada criptogénica; IC: insuficiencia cardiaca; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Neumonía recurrente

Es la neumonía que aparece después de desaparecer la sintomatología y las alteraciones radiológicas. Las causas más frecuentes son: EPOC, bronquiectasias, cardiopatías, fibrosis quística e inmunodeficiencias. La reaparición en un mismo lóbulo obliga a descartar lesión endobronquial.

Prevención

Las recomendaciones actuales para la prevención de las NAC nos permiten actuar de dos maneras: 1ª) Directamente contra los patógenos que la causan, mediante la **vacunación antineumocócica**, efectiva en la prevención de la neumonía neumocócica bacteriémica, y el **control medioambiental para la *Legionella***; y 2ª) Indirectamente modificando los factores de riesgo que facilitan las neumonías con el **abandono del tabaco**, que disminuirá el riesgo de sufrir una NAC a la mitad en los 5 años siguientes a dejar de fumar (nivel I), y la **vacunación antigripal**, efectiva para prevenir o atenuar la enfermedad viral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG, Campbell GD, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27-72.
2. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L et al. Grupo de estudio de la neumonía adquirida en la comunidad. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2005; 41 (5): 272-89.
3. Álvarez-Rocha L, Alós JI, Blanquer J, Álvarez-Lerma F, Garau J, Guerrero A et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. Med Intensiva 2005; 29 (1): 21-62.

4. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. Eur Respir J 2000; 15 (4): 757-63.
5. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA 1996; 275 (2): 134-41.
6. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patters. Eur Respir J 2002; 20 (Suppl 36): 20-7.
7. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Appl M, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. Am J Med 2004; 117 (5): 305-11.
8. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. JAMA 2000; 283 (6): 749-55.
9. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. A prospective observational study. Chest 2003; 123 (4): 1142-50.
10. Leroy O, Santré C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. Intensive Care Med 1995; 21 (1): 24-31.
11. Skerrett SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20 (3): 531-48.
12. Niederman MS, Feldman C, Richards GA. Combinig information from prognostic scoring tools for CAP: an American view on how to get the best of all worlds. Eur Respir J 2006; 27 (1): 9-11.
13. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336 (4): 243-50.
14. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58 (5): 377-82.
15. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA et al. Markers of treatment failure in hospitalise community acquired pneumonia. Thorax 2008; 63 (5): 447-52.
16. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R et al. Geographical and ecological analysis of resistance coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (5): 1965-72.
17. Fuller JD, Low DE. A review of streptococcus pneumoniae infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistence. Clin Infect Dis 2005; 41 (1): 118-21.
18. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakih MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics. Chest 2007; 131 (6): 1865-9.
19. Halm EA, Teirstein AS. Management of community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2002; 347 (25): 2039-45.
20. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras J et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. Clin Infect Dis 2004; 39 (12): 1783-90.
21. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Sius AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. Arch Intern Med 2002; 162 (11): 1278-84.
22. Nathan RV, Rhew DC, Murria C, Bratzler DW, Houck PM, Weingarten SR. In-hospital observation after antibiotic switch in pneumonia: a national evaluation. Am J Med 2006; 119 (6): 512-7.
23. Dagan E, Novack V, Porath A. Adverse outcomes in patiens with community acquired pneumonia discharged with clinical instability from internal medicine department. Scand J Infect Dis 2006; 38 (10): 860-6.
24. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120 (9): 783-90.
25. Bruns AH, Oosterheert JJ, Prokop M, Lammers JW, Hak E, Hoepelman AI. Patterns of resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2007; 45 (8): 983-91.
26. Menéndez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. Chest 2007; 132 (4): 1348-55.
27. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004; 59 (11): 960-5.

43

Neumonía nosocomial

B. Alcázar Navarrete

INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial (NN) incluye un variado grupo de infecciones del espacio alveolar, de frecuencia y conocimiento crecientes, caracterizadas por la presencia de agentes etiológicos similares y por estar asociadas al cuidado médico. En general, las infecciones respiratorias son responsables del 22,2% de todas las infecciones nosocomiales, incluyendo la neumonía nosocomial, que es responsable del 10% de todas las infecciones nosocomiales, según datos del estudio EPINE 2007[1].

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es definida como aquella neumonía que ocurre 48 horas o después del ingreso hospitalario, que no estaba incubándose en el momento de la admisión, o bien aquella neumonía que se presenta en los 7 días inmediatos tras el alta hospitalaria. Estas neumonías pueden ser tratadas en planta de hospitalización convencional o bien necesitar ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) se refiere a aquella neumonía que aparece 48-72 horas después de la intubación orotraqueal.

La neumonía asociada a cuidados médicos (NACM) hace referencia a aquellas neumonías que se desarrollan en pacientes:

- Ingresados en un hospital de agudos por más de 2 días en los 90 días anteriores al desarrollo de la neumonía.
- Residentes en hospitales de enfermos crónicos o en residencias o asilos.
- Receptores de medicación intravenosa, quimioterapia o cuidados de heridas en los 30 días anteriores.
- Atendidos en una clínica de hemodiálisis.

De estos tres grupos de infecciones respiratorias nosocomiales, sobre la que más datos disponemos es sobre la NAVM, existiendo escasos datos en la literatura sobre la NIH y la NACM, por lo que en la mayoría de los casos se extrapolan las características etiológicas y del tratamiento de la NAVM a la NIH y NACM[2]. Todas ellas comparten mecanismos patogénicos comunes, siendo el más importante la microaspiración de bacterias que colonizan la orofaringe y/o están presentes en el estómago y senos paranasales. La colonización de la orofaringe por gérmenes nosocomiales se produce hasta en un 60-75% de los pacientes críticos, aumentando conforme se prolonga la estancia hospitalaria.

NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVM)

A pesar de los avances realizados en el diagnóstico, estratificación, tratamiento y prevención de los pacientes con NAVM, la mortalidad relacionada con esta infección continua siendo elevada, así como los costes derivados del tratamiento y el uso

indiscriminado de antibióticos en pacientes sometidos a ventilación mecánica (VM).

Epidemiología

La frecuencia de neumonías en pacientes ventilados en mucho mayor que la del resto de pacientes hospitalizados, de forma tal que los pacientes intubados tienen un riesgo relativo (RR) entre 6 y 21 veces de desarrollar neumonía a lo largo de su ingreso. Este riesgo aumenta de forma progresiva conforme aumenta la estancia hospitalaria, aumentando un 3% diario los primeros 5 días de ventilación, del 2% diario en los días 5 al 10, y un 1% diario a partir del 10º día de ventilación.

Los últimos datos disponibles del estudio ENVIN-UCI (Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en la UCI) del año 2007, muestran que la NAVM es responsable del 45,2% de todas las infecciones nosocomiales de la UCI, con una incidencia de 6,27 neumonías por 100 pacientes encamados, y de 15,31 de cada 100 pacientes sometidos a ventilación mecánica[3]. Su mortalidad atribuible se sitúa entre el 35 y el 50%, siendo esta mortalidad más elevada en aquellos pacientes con bacteriemias por *Ps. aeruginosa* o *Acinetobacter* sp, ingresados en UCI médicas y en aquellos con antibioterapia inicial no eficaz.

El tiempo de inicio de la NAVM es un punto epidemiológico importante en la valoración de estos pacientes, ya que la NAVM de inicio precoz (< 4 días desde el inicio de la VM) muestra unos patógenos diferentes, con menor número de resistencias y pronóstico mejor, que la NAVM de inicio tardío (> 4 días desde el inicio de la VM), que tiene peor pronóstico, suele ser causada por gérmenes multirresistentes (MR) y que se asocia a una mayor mortalidad.

Etiología

La mayoría de las NAVM suelen ser producidas por bacterias de muy amplio espectro, pudiendo ser polimicrobianas, y raramente producidas por hongos o virus en pacientes inmunocompetentes. Los patógenos más comúnmente aislados en las secreciones respiratorias de los pacientes con NAVM son bacilos gramnegativos, como *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter* sp, y cocos gram positivos como *S. aureus*, particularmente, *S. aureus resistentes a meticilina* (SARM).

Tabla I. Frecuencia de los distintos gérmenes aislados en la NAVM en España

NAVM precoz (< 4 días)		NAVM tardía (> 4 días)	
S. aureus	22,6%	*Ps. aeruginosa*	20,7%
H. influenzae	13,7%	*A. baumannii*	14,5%
Ps. aeruginosa	8,8%	*S. aureus*	8,7%
E. coli	7,5%	*E. coli*	7,0%
S. pneumoniae	5,7%	*K. pneumoniae*	6,9%
K. pneumoniae	4,8%	*Steno. maltophilia*	5,2%

Modificado de referencia 3.

Tal como se comentaba previamente, existen diferencias microbiológicas entre las NAVM de inicio precoz y las de inicio tardío. Las primeras se caracterizan por el predominio de gérmenes sensibles a antibioterapia convencional, y menor incidencia de aislamientos de gramnegativos, mientras que las NAVM de inicio tardío se caracterizan por el predominio de gérmenes MR (Tabla I). No obstante, las frecuencias de aislamiento de los distintos gérmenes en la NAVM así como sus patrones de resistencia varían interhospitalariamente, así como con la población de pacientes, el tipo de enfermedad responsable del ingreso y la exposición previa a antibióticos, por lo que es necesario siempre conocer los datos referidos a nuestro centro de trabajo.

Si es fundamental conocer los gérmenes responsables de las NAVM, más importante es conocer los factores de riesgo para la adquisición de gérmenes MR, tanto para las NAVM, como para la NACM y la NIH, que están descritos en la Tabla II. La participación de gérmenes MR en la NAVM implica un peor pronóstico, con una mayor mortalidad y estancia media más prolongada, en parte por antibioterapia empírica inicial incorrecta y en parte por la capacidad de estos gérmenes de desarrollar resistencias a lo largo del tratamiento[4].

En muchos de los pacientes intubados, es frecuente encontrar colonización bronquial por *C. albi-*

Tabla II. Factores de riesgo para gérmenes multirresistentes causantes de NAVM, NACM y NIH

Tratamiento antibiótico en los 90 días previos
Hospitalización actual de 5 días o más
Alta tasa de resistencias antibióticas en la comunidad o en la unidad
Presencia de factores de riesgo para NACM • Hospitalización por > 2 días en los 90 días precedentes • Residencia en asilo/residencia geriátrica • Tratamiento endovenoso domiciliario • Diálisis crónica en los 30 días • Familiar con gérmenes MR
Tratamiento con inmunosupresores

Adaptado de referencia 2.

cans. Clásicamente se pensaba que esta colonización no llevaba al desarrollo de NAVM y por tanto no se aconsejaba su tratamiento. Sin embargo, actualmente se piensa que pueda existir una interrelación entre la colonización por *Candida* sp y el desarrollo de NAVM, especialmente la ocasionada por *Ps. aeruginosa*[5]. Hacen falta más estudios para comprobar esta asociación y si puede ser beneficioso tratar esta colonización bronquial por *Candida*.

Patogénesis

Para que ocurra la NAVM, es preciso un desequilibrio entre los mecanismos de defensa del huésped y la capacidad de las bacterias de colonizar e invadir el parénquima pulmonar. Un buen número de factores del huésped han sido descritos como favorecedores de la aparición de NAVM, como son la gravedad de la enfermedad de base, cirugía previa, antibioterapia previa…

La mayoría de las neumonías nosocomiales, y en particular la NAVM, son producidas por la aspiración de microorganismos de la orofaringe, que en pacientes hospitalizados suelen ser fundamentalmente bacilos gram negativos a partir del 5º día del ingreso[6]. Esta aspiración de gérmenes colonizadores de la orofaringe o bien la fuga de microorganismos a través del balón del tubo orotraqueal (debida a una presión inadecuada del balón de aislamiento) es la ruta principal de entrada de bacterias a la tráquea. Otros mecanismos patogénicos, como la inhalación de aerosoles contaminados o bien la inoculación directa, suelen ser excepcionales, al igual que la diseminación hematógena o la translocación bacteriana a través de la pared del tubo digestivo.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de la NAVM es fundamental para el manejo de estos pacientes ya que, por un lado, el tratamiento inicial inadecuado empeora el pronóstico de la NAVM y, por otro lado, el empleo excesivo de antibióticos conlleva a un aumento en las resistencias de los distintos gérmenes hospitalarios.

Sin embargo, no hay un *gold standard* para el diagnóstico de la NAVM. Esto conlleva a que el proceso diagnóstico de la NAVM implique el uso de distintos puntos de apoyo de razonamiento clínico para intentar detectar la presencia de NAVM, así como para poder identificar los microorganismos responsables.

Diagnóstico clínico de la NAVM

Habitualmente, la evaluación diaria de los pacientes sometidos a VM incluye cambios en los signos vitales (temperatura, frecuencia respiratoria, etc.), cambios en la oxigenación (cociente PaO_2/FiO_2), aparición de crepitantes en la auscultación, y el aspecto y cantidad de las secreciones respiratorias. Sin embargo, la mayoría de ellos pueden ser difícilmente valorables en la cabecera del enfermo, salvo los cambios en el aspecto de las secreciones y el empeoramiento de la oxigenación. En esos casos, la solicitud de una radiografía de tórax (Rx) es de indiscutible necesidad. Aunque es una prueba básica en el manejo del paciente para detectar neumonía, hay múltiples causas de infiltrados pulmonares en pacientes ventilados. La radiografía de tórax no es sensible y mucho menos específica para detectar la NAVM[7].

Debido a la falta de un método único, Pugin y cols.[8] propusieron un sistema de puntuación denominado CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*), que se detalla en la Tabla III. Este sistema de puntuación implica el diagnóstico clínico de NAVM cuan-

Tabla III. Escala de puntuación del CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*)

Temperatura	
• ≥ 36,5 y ≤ 38,4 °C	0
• ≥ 38,5 y ≤ 38,9 °C	1
• < 36 o ≥ 39 °C	2
Leucocitos	
• ≥ 4.000 y ≤ 11.000	0
• < 4.000 o > 11.000	1
Secreciones respiratorias	
• Ausencia de secreciones traqueales	0
• Secreciones traqueales no purulentas	1
• Secreciones traqueales purulentas	2
Hallazgos radiográficos	
• Sin infiltrado pulmonar	0
• Infiltrados parcheados o difusos	1
• Infiltrados localizados	2
Cociente PaO_2/FiO_2	
• > 240 sin distrés respiratorio del adulto (SDRA)	0
• < 240 sin SDRA	2
Cultivo del aspirado traqueal	
• < 10^4 UFC o negativo	0
• > 10^4 UFC	1
• Tinción de gram positiva	1

Puntuación ≥ 6: neumonía asociada a VM probable.
Puntuación < 6: neumonía asociada a VM poco probable.
Tomado de referencia 8.

do su puntuación es igual o mayor a 6, y establece la posibilidad de retirada de antibióticos en todos aquellos casos con puntuación menor de 6 que se mantiene estable tras 72 horas de antibioterapia[9]. De manera interesante, la puntuación de la escala CPIS se mantiene estable en aquellos pacientes con NAVM con peor pronóstico, y mejora a las 72 horas del inicio de antibioterapia en aquellos pacientes con NAVM de curso favorable.

Diagnóstico microbiológico de la NAVM

En el diagnóstico etiológico de la NAVM surge la duda de separar las bacterias que están colonizando las secreciones respiratorias de aquellas que causan infección. Para ello es imprescindible el empleo de cultivos de las secreciones respiratorias, que pueden obtenerse de forma no invasiva (aspirado traqueal, minilavado broncoalveolar) o bien de forma invasiva mediante el empleo de broncoscopia (lavado broncoalveolar –BAL–, o cepillado bronquial por catéter telescopado –CBCT–). Cada una de ellas tiene sus ventajas e inconvenientes, no existiendo en la actualidad ningún acuerdo sobre cuáles son las más indicadas. Por norma general, se prefiere comenzar por los aspirados traqueales con cultivos semicuantitativos como primera estrategia diagnóstica[10], por su rapidez para guiar inicialmente la antibioterapia.

Si bien no está claro cuál es el método diagnóstico inicial de los pacientes con NAVM, está bien claro que es imprescindible que los cultivos sean como mínimo semicuantitativos, siendo deseable que sean cuantitativos, de forma que el diagnóstico de neumonía pueda establecerse en función de la carga bacteriana, siendo aceptado de forma global como diagnóstico de neumonía el crecimiento de > 10^4 UFC en el BAL, > 10^3 en el CBCT y > 10^6 para los aspirados traqueales.

El papel de cultivos seriados traqueobronquiales semicuantitativos ha visto renovado su interés recientemente, ya que en un estudio prospectivo el empleo de cultivos seriados (2 cultivos semanales) detectaba hasta en un 83% los mismos gérmenes patógenos que posteriormente aparecieron en el BAL, con los mismos patrones de resistencia. De hecho, si el tratamiento de la NAVM se realizaba de acuerdo con los resultados del aspirado traqueal seriado, en el 95% de los casos el tratamiento era el correcto, frente al 68% logrado en el caso de seguir las recomendaciones de las guías clínicas[11,12].

Información seriada

El diagnóstico de NAVM no debería ser un evento estático, sino que la información inicial debe ser utilizada para comenzar el tratamiento, y debe reevaluarse al paciente cada 48-72 horas, tanto desde el punto de vista del empleo del CPIS como de los resultados de las muestras microbiológicas. En aquellos pacientes con un CPIS ≤ 6 a los 3 días, con cultivos negativos y sin cambios en el antibiótico pres-

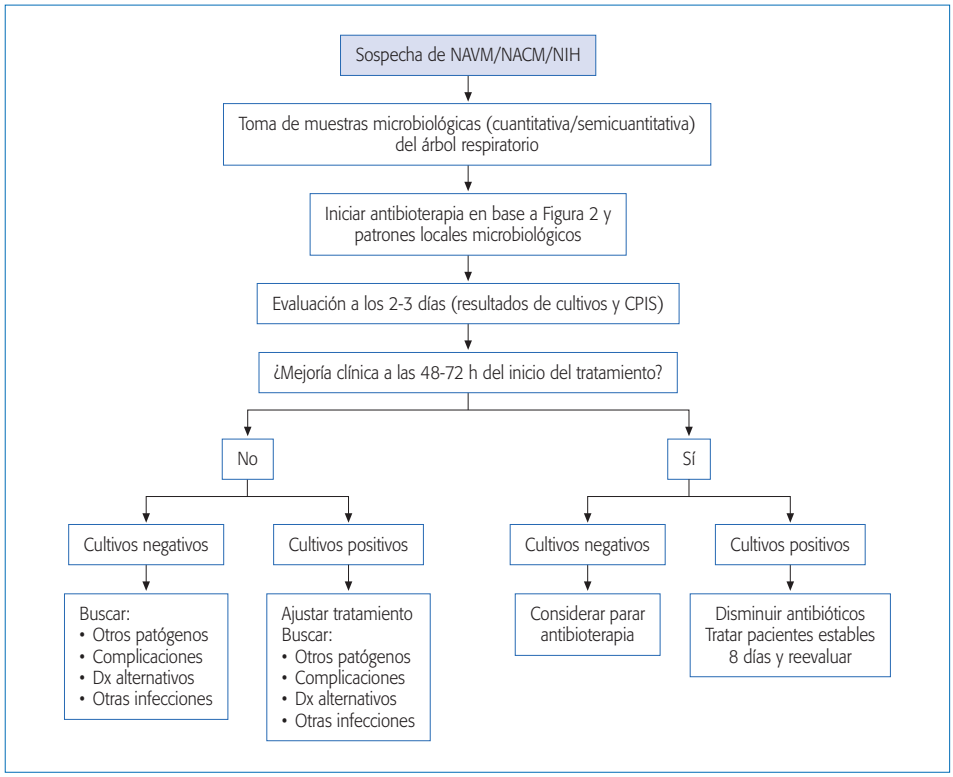

Figura 1. Estrategia de manejo del paciente con sospecha de NAVM/NACM/NIH (modificado de referencia 2).

crito en las 72 horas previas, puede suspenderse la antibioterapia sin influencia sobre la mortalidad o el pronóstico.

Tratamiento antibiótico

En el momento en que se sospecha la existencia de NAVM, las normas generales del tratamiento se basan en tres puntos fundamentales:

- El tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible, ya que el retraso en el mismo se asocia a un peor pronóstico de la NAVM, al igual que en otras formas de sepsis[13].
- El tratamiento suele ser empírico inicialmente, y modificado según los resultados de las pruebas microbiológicas solicitadas. Por tanto, es imprescindible que la antibioterapia inicial tenga en cuenta las posibilidades de gérmenes MR, para después ir escalando el tratamiento según cultivos. Es importante reseñar que las NAVM tratadas de forma incorrecta inicialmente se asocian a una mayor mortalidad y estancia media, aunque posteriormente se modifique la antibioterapia de forma correcta[14].
- Por otra parte, si bien es imprescindible cubrir todo el espectro de patógenos inicialmente, el uso indiscriminado de antibióticos se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de resistencias, por lo que hay que ajustar el tratamiento en base a los resultados de la microbiología a las 72 horas de inicio del mismo.

Como ya se ha comentado previamente, la clave del tratamiento empírico de la NAVM se basa en el momento de su aparición (NAVM de inicio precoz o de inicio tardío) y la posibilidad de colonización previa por gérmenes MR. En base a estos datos, las últimas guías clínicas recomiendan el manejo de estos pacientes en dos algoritmos, presentados en las Figuras 1 y 2.

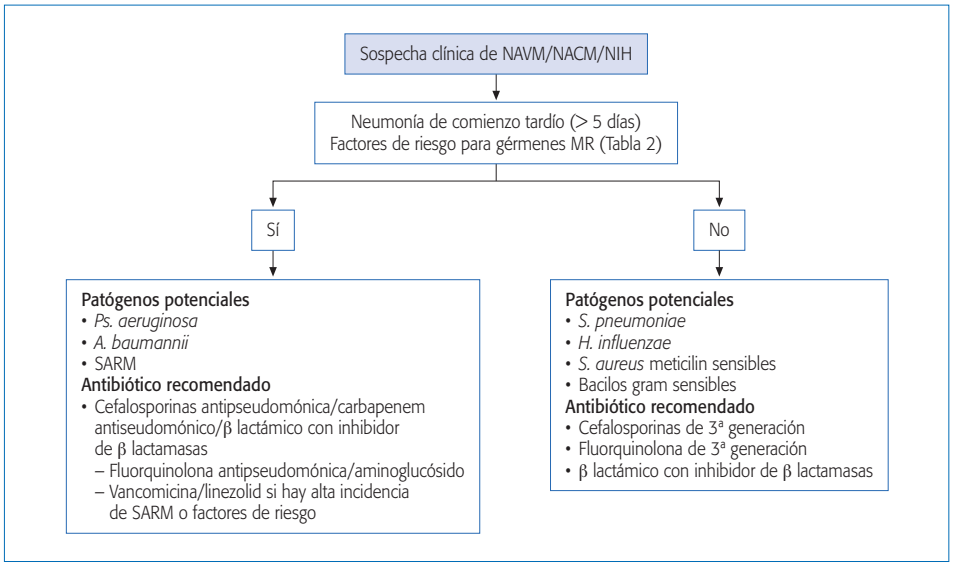

Figura 2. Algoritmo para el inicio de la antibioterapia empírica inicial en la NAVM/NIH/NACM (modificado de referencia 2).

Por otra parte, en el momento de decidir cuál es el antibiótico, tan importante como conocer su espectro de actuación es fundamental conocer las características farmacodinámicas y farmacocinéticas, y que el mecanismo de acción de ciertos antibióticos puede afectar a su dosificación, eficacia y toxicidad. Por ejemplo, agentes antimicrobianos como los aminoglucósidos o las fluorquinolonas son bactericidas de un modo dosis dependiente, eliminando más microorganismos conforme se aumenta su concentración tisular, mientras que otros antibióticos, como los β-lactámicos o la vancomicina, actúan de modo tiempo-dependiente, de manera que su efecto es mayor cuanto más tiempo están por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Otra diferencia estriba en la existencia del efecto postantibiótico (EPA), que consiste en la posibilidad de mantener el efecto bactericida aun cuando la concentración tisular sea menor de la CMI; este EPA está demostrado en las infecciones por gramnegativos para los aminoglucósidos y las fluorquinolonas, y no existe para los β-lactámicos, salvo para los carbapenemes (imipenem y meropenem), que han demostrado tener EPA para las infecciones por *Ps. aeruginosa*[15] Estas características llevan a los distintos regímenes antibióticos que están reflejados en la Tabla IV.

Tabla IV. Antibióticos utilizados frecuentemente en la NAVM/NACM/NIH y su dosificación

	Dosis
Cefalosporinas de 3ª generación	
• Cefotaxima	2 g i.v./8 h
• Ceftriaxona	2 g i.v./24 h
Cefalosporinas antipseudomónicas	
• Cefepima	2 g i.v./6-8 h
• Ceftazidima	2 g i.v./8 h
β-lactámicos + inhibidores de β-lactamasas	
• Piperacilina/tazobactam	4,5 g i.v./6 h
Aminoglucósidos	
• Gentamicina	7 mg i.v./kg/d
• Tobramicina	7 mg i.v./kg/d
• Amikacina	20 mg i.v./kg/d
Fluorquinolonas antipseudomónicas	
• Levofloxacino	750 mg/d
• Ciprofloxacino	400 mg i.v./8 h
Vancomicina	15 mg/kg/12 h
Linezolid	600 mg/12 h

Aunque su papel está todavía por definir, la utilización de antibioterapia inhalada o su instilación local parecen obtener mejores resultados que el placebo en la erradicación microbiológica, aunque sin efectos sobre los objetivos clínicos. Puede ser interesante su uso en aquellos pacientes con gérmenes resistentes *a priori* (en base a sus respectivas CMI) a la mayoría de los antibióticos sistémicos.

La antibioterapia recomendada para el tratamiento de la NAVM suele consistir en regímenes de combinaciones de antibióticos, en parte para disminuir las resistencias que se producen durante el tratamiento, en especial en la NAVM por *Ps. aeruginosa* y *Enterobacter* sp, y en parte también para cubrir inicialmente la mayoría de los gérmenes MR implicados en la NAVM. Sin embargo, estudios recientes[10,16] apoyan la hipótesis de que es segura la antibioterapia en monoterapia para el tratamiento de la NAVM, sobre todo en aquellos pacientes menos graves, en los que el empleo de monoterapia no empeora los desenlaces clínicos. En aquellos pacientes con factores de riesgo para gérmenes MR, aunque los distintos estudios no dejan claro qué opción es mejor, probablemente sea preferible utilizar una combinación de antibióticos al menos hasta que los cultivos estén disponibles.

En cuanto a la duración del tratamiento, parece lógico intentar utilizar pautas de antibióticos lo más cortas en el tiempo con la máxima eficacia, intentando de esta forma disminuir la exposición de las bacterias a antibióticos de forma innecesaria, y de este modo prevenir el desarrollo de resistencias antibióticas. Hasta la fecha, el estudio más reciente que ha tratado de dilucidar si el empleo de cursos cortos de antibióticos puede ser una opción en el tratamiento de la NAVM, ha demostrado que el empleo de cursos cortos de antibioterapia (8 días) aumenta el tiempo libre de antibióticos sin que aumente la mortalidad a 28 días o la recurrencia de la infección[17]. Esta afirmación debe tomarse con precaución en el caso de la NAVM por *Ps. aeruginosa* o *Acinetobacter* sp, en que la decisión de parar los antibióticos debe basarse en criterios clínicos (escala CPIS).

Prevención

La NAVM presenta unos factores de riesgo para su desarrollo, que pueden ser claramente divididos en factores modificables y no modificables. Los primeros son los más interesantes en lo que se refiere a la disminución de las tasas de incidencia, y son objetivo de las guías de prevención de la NAVM. Como normas generales en cualquier infección, son siempre importantes las medidas de control de infecciones (desinfección de manos con alcohol, medidas de aislamiento para evitar infecciones cruzadas…) así como el desarrollo de bases de datos locales con los gérmenes implicados comúnmente en la NAVM, y sus patrones de resistencia locales.

En los pacientes sometidos a VM, las medidas que han demostrado disminuir el riesgo de desarrollo de NAVM[18] son:

- **Medidas referidas a la intubación y a la VM:** debe siempre evitarse la intubación y la reintubación, siendo preferible siempre el empleo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y, en caso de ser precisa la VM, utilizar la vía orotraqueal para la intubación y el sondaje orogástrico.
  En aquellos pacientes en los que se prevea que la VM va a prolongarse > 72 horas, se recomienda el drenaje de las secreciones subglóticas. Del mismo modo, se recomienda el cambio del circuito del ventilador en cada paciente, y siempre que aparezcan impurezas en el mismo, y cambiar el humidificador cada 5-7 días.
- **Estrategias referidas a la posición:** se recomienda siempre intentar mantener al paciente en decúbito supino con el cabecero de la cama elevado 45º siempre que sea posible, o lo más cercano a esa inclinación. Se prefiere siempre el empleo de nutrición enteral frente a la parenteral, para disminuir las complicaciones derivadas de la segunda, como focos infecciosos y la dislocación de la flora intestinal.
- **Estrategias de descontaminación:** actualmente, no hay evidencia que apoye el empleo de antibioterapia profiláctica, o el empleo de fármacos para conseguir la descontaminación de la cavidad oral.

NEUMONÍA NOSOCOMIAL INTRAHOSPITALARIA (NIH)

Al contrario de lo que sucede con la NAVM, en la que existe tal número de estudios que muchas veces se confunde neumonía nosocomial con NAVM, existen pocos datos sobre las neumonías nosocomiales que se producen fuera de las UCI y en pacientes no ventilados, aunque los pocos de los que se dispone hacen pensar en que tienen mecanismos etiopatogénicos similares, al menos en lo fundamental, con algunas particularidades de los pacientes encamados en planta de hospitalización convencional (p. ej., la menor incidencia de manipulaciones orotraqueales).

En cuanto a las pautas de tratamiento de la NIH, aunque existe una normativa española[19] que difiere en la estratificación del riesgo, las pautas y los algoritmos explicados en el diagnóstico de la NAVM pueden ser igualmente aplicables.

NEUMONÍA ASOCIADA A CUIDADOS MÉDICOS

En los últimos años, el cambio de los sistemas de cuidado de la salud ha trasladado gran parte del cuidado de los pacientes del hospital a la comunidad. Por este motivo, cada vez es más frecuente y más compleja la atención extrahospitalaria, con un número creciente de pacientes con tratamiento intravenoso domiciliario, ingresado en residencias o asilos, o atendidos en hospitales de día o receptores de ayuda en domicilio. Bajo el término NACM se incluyen aquellas neumonías que ocurren antes del ingreso hospitalario en aquellos pacientes en contacto estrecho con el sistema sanitario, y que, a diferencia de la neumonía adquirida en la comunidad, presentan un espectro de agentes etiológicos más similar a los de la NAVM que a los de la neumonía comunitaria[20], con unos factores de riesgo para su desarrollo definidos previamente (Tabla II).

En términos generales, aproximadamente un 20% de todas las neumonías atendidas en un hospital son NACM. Incluyen a un grupo de pacientes con una edad mayor, siendo residentes de una residencia de ancianos cerca del 50%, y con una mayor prevalencia de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular.

En cuanto a la etiología[21,22], parece claro que los pacientes con NACM muestran diferencias en la microbiología responsable de estos cuadros, con mayor predominio de infecciones por SARM, bacilos gram negativos como *Ps. aeruginosa*, y mayor tasa de resistencias de los gérmenes bien conocidos como causantes de la neumonía comunitaria.

La NACM suele tener una mortalidad en una posición intermedia entre la neumonía comunitaria y la NAVM, al igual que provoca mayores estancias medias que la neumonía comunitaria. Al tener una mayor participación de gérmenes MR, la antibioterapia empírica inicial suele ser más frecuentemente incorrecta en los pacientes con NACM que en los pacientes con neumonía comunitaria. Por tanto, la implantación de las normativas elaboradas para el tratamiento de la NAVM (que se aplican en su totalidad a la NACM) debe ser un objetivo a alcanzar en cualquier servicio que atienda a estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo EPINE. Sociedad Española de de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. En http://www.sempsph.com.
2. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
3. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC. Estudio Nacional de vigilancia de la infección nosocomial en UCI (ENVIN- UCI). Disponible en: http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/ENVIN_UCI_Informe_2007.pdf.
4. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 531-9.
5. Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M et al.; for the Outcomerea Study Group. Candida colonization of the respiratory tract and subsequent Pseudomonas ventilator-associated pneumonia. Chest 2006; 129: 110-7.
6. Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
7. Baughman R. Microbiologic diagnosis of ventilator- associated pneumonia. Clin Chest Med 2005; 26 (1): 81-6.
8. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew RD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumo-

nia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 1121-9.

9. Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 505-11.
10. Muscedere J, Dodek P, Keenan S et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. J Crit Care 2008; 23: 138-47.
11. Ostendorf U, Ewig S, Torres A. Nosocomial pneumonia. Curr Opin Infect Dis 2006; 19: 327-38.
12. Michel F, Franceschini B, Berger P et al. Early antibiotic treatment for BAL confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. Chest 2005; 127: 589-97.
13. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest 2002; 122: 262-8.
14. Bouza E, Pintado V, Rivera S et al.; on behalf of the Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Nosocomial bloodstream infections caused by Streptococcus pneumoniae. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 919-24.
15. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β-lactams, glycopeptides, and linezolid. Infec Dis Clin North Am 2003; 17: 479-501.
16. Heyland DK, Dodek P, Day A, Cook D. For the Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2008; 36 (3): 994-5.
17. Chastre J. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA 2003; 290: 2588-98.
18. Muscedere J, Dodek P, Keenan S et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention. J Crit Care 2008; 23: 126-37.
19. Jordà Marcos R, Torres Martí A, Ariza Cardenal FJ et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. Arch Bronconeumol 2004; 40 (11): 518-33.
20. Carratalá J, Carcía Vidal C. What is healthcare-associated pneumonia and how is it managed? Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 168-73.
21. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP et al. Epidemiology and outcomes of healthcare- associated pneumonia: results from a large US data-base of culture positive pneumonia. Chest 2005; 128: 3854-62.
22. Micek ST, Kollef KE, Reichley RM et al. Healthcare-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3568-73.

44

Manejo de las infecciones respiratorias en el paciente inmunodeprimido

G. Pérez Chica, M. López López, B. Alcázar Navarrete, E. Granados Valverde

INTRODUCCIÓN

La incidencia y la gravedad de la infección pulmonar aumentan en los pacientes que tienen trastornos en su función inmune, pudiendo afectar al 30-70% de los pacientes inmunodeprimidos, y asociar una mortalidad que oscila entre el 30 y 50% de los casos[1]. Asimismo, los microorganismos responsables de la infección suelen diferir de los asociados a infección que se produce en el paciente inmunocompetente, siendo la etiología de la misma ocasionada por una gran cantidad de potenciales patógenos y teniendo generalmente una respuesta clínica muy similar en todas las etiologías. Por tal motivo, es importante la identificación precoz del germen para poder pautar y orientar el tratamiento antibiótico a seguir. Esto no es posible en un número elevado de casos, por tal motivo tenemos que orientarnos por otra serie de parámetros que nos permitan elegir el tratamiento empírico inicial más apropiado.

Consideramos que nos encontramos ante un paciente inmunodeprimido[2,3] cuando existe:

- Neutropenia (menos de 500 neutrófilos/ml).
- Terapia con fármacos inmunosupresores (incluyendo corticoterapia a dosis elevadas).
- Leucemia, linfoma u otras neoplasias con tratamiento inmunosupresor.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Trasplante de órganos con terapia inmunosupresora asociada.
- Defectos congénitos inmunitarios.

Existen nuevas circunstancias que puedan modificar las perspectivas futuras de estos pacientes, entre las que destacamos: la utilización de las nuevas guías de práctica clínica; el empleo protocolizado y sistemático del tratamiento antibiótico profiláctico; la innovación de nuevas técnicas microbiológicas y el empleo de los dispositivos de ventilación mecánica no invasiva en el manejo de la insuficiencia respiratoria grave.

PATÓGENOS CAUSANTES DE INFECCIONES PULMONARES EN INMUNODEPRIMIDOS

El tipo de defecto inmunológico va a predisponer a la aparición de una serie de infecciones pulmonares. Si se conoce la alteración que induce la inmunodeficiencia podría servir de orientación para predecir el tipo de infección que se va a presentar.

A continuación se detallan los gérmenes de mayor incidencia en los pacientes inmunodeprimidos[3-5], quedando reflejados en la Tabla I los microorganismos causales de infección respiratoria más usuales en el paciente VIH(-), mientras que en la Tabla II se exponen los patógenos más frecuentes en pacientes VIH(+) clasificados según el grado de inmunodepresión que presentan.

Tabla I. Microorganismos causales en pacientes VIH(-), dependiendo del tipo de alteración inmunitaria

	Neutropenia	Defecto de la inmunidad humoral	Defecto de la inmunidad celular	Alteración de piel y mucosas
Bacterias	Enterobacterias *P. aeruginosa* *S. aureus* *S. pneumoniae* *Streptococcus* grupo *viridans*	*S. pneumoniae* *H. influenzae* tipo B *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis*	*Legionella* *Salmonella* *Mycobacterium* *Nocardia* *Listeria* BGN	*S. epidermidis* *Streptococcus* BGN *Corynebacterium* *S. aureus*
Hongos	*Aspergillus* *Candida* Zigometos Otros	*Pneumocystis jiroveci*	*Pneumocystis jiroveci* *Aspergillus* *Candida* Zigometos *Cryptococcus* Hongos dimórficos y otros	*Candida*
Virus	Virus respiratorios VHS Enterovirus	Virus respiratorios	Virus del grupo herpes Virus respiratorios	
Parásitos			*Strongyloides stercoralis* *Toxoplasma*	

Tabla II. Infecciones en VIH(+) según grado de inmunodeficiencia

Recuento linfocitos CD4	Tipo de infección
≥ 500	Neumonía bacteriana (40%): *S. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenza, Staphylococcus aureus, Rhodococcus equi* (por orden de frecuencia); tuberculosis pulmonar (4,2%); micosis endémica y gripe
200-500	Neumonía bacteriana recurrente; neumonía por varicela
100-200	*Pneumocystis* (37,5%); histoplasmosis diseminada
≤ 100	Criptococosis, micobacterias atípicas, CMV, hongos (*Aspergillus, Candida*) y virus (herpes simple)

Tomado de Fernández-Lahera J, Fernández I, Álvarez-Sala R. Neumonía en el paciente inmunodeprimido[4].

- **Bacterias.** Las infecciones bacterianas son una causa muy frecuente de neumonía en pacientes inmunodeprimidos. Los organismos gramnegativos, como las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, son muy frecuentes en infecciones de pacientes neutropénicos; siendo *Legionella pneumophila* una causa más infrecuente (se suele asociar a trasplantes de órganos sólidos). *Haemophilus influenzae* es el germen gramnegativo más comúnmente asociado en pacientes VIH(+). Neumococo, *S. aureus*, *Streptococcus* especies y *Rhodococcus equi* son entre los grampositivos los que se aíslan con mayor frecuencia.
- **Virus.** La mayor parte de las infecciones pulmonares víricas pertenecen al grupo herpes, destacando dentro de ellos el *Citomegalovirus* (CMV), virus herpes simple (VHS), virus vari-

cela zoster y virus de Epstein-Barr. La infección por CMV se observa más frecuentemente en receptores de un trasplante y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y con menos de 50 CD4.

- **Hongos.** La aspergilosis pulmonar es más frecuente en inmunodeprimidos VIH(-), afectando generalmente a enfermos neutropénicos o con trasplante de médula ósea. Otra micosis frecuente en paciente VIH(-) es la infección por *Candida albicans* en pacientes neutropénicos o con alteración de la inmunidad celular, diabetes mellitus, utilización de antibioterapia de amplio espectro y drogas inmunosupresoras. *Mucor* es otro hongo que afecta fundamentalmente a pacientes diabéticos.
  Pneumocystis jiroveci (P. jiroveci), antes denominado *Pneumocystis carinii*, es el agente asociado generalmente a pacientes VIH(+), que más frecuentemente causan enfermedad respiratoria en éstos, y ocasiona el 25% de las muertes por SIDA. No obstante, gracias a la aparición de nuevos fármacos antirretrovirales, su incidencia ha disminuido de forma significativa[1].
- **Micobacterias.** Este tipo de microorganismos tiene mayor incidencia sobre los pacientes inmunodeprimidos VIH(+). Entre el 20 y el 50% de los pacientes con SIDA desarrollarán enfermedad tuberculosa. Cuando el recuento de CD4 es inferior a 100/mm^3 las especies más frecuentemente aisladas son *Mycobacterium avium* intracelular (MAI) y *Mycobacterium kansasii*.
- **Parásitos.** En nuestro medio, el parásito más destacable es el *Toxoplasma*.

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente inmunodeprimido con una infección respiratoria debe intentarse realizar una aproximación diagnóstica a la etiología de la misma, para lo que se requiere una conjunción ordenada de los datos de la historia clínica (antecedentes personales y manifestaciones clínicas), de la exploración física, de la radiografía de tórax y la analítica del paciente. Además, es importante conocer en el caso del trasplantado el tipo de trasplante, tiempo postrasplante, inmunodepresión y profilaxis realizadas. En el paciente con infección por el VIH los aspectos a tener en cuenta son el recuento de linfocitos CD4+, las infecciones oportunistas previas y los hábitos tóxicos.

La realización de una elección sistemática, pero individualizada, conociendo la disponibilidad de las distintas técnicas diagnósticas de cada centro, nos puede hacer modificar la estrategia diagnóstica a seguir.

Diagnóstico clínico-radiológico

Antes de encontrar una confirmación etiológica del germen causal, la primera valoración que realizamos atiende a criterios clínicos y radiológicos, mostrando cada patógeno causal una serie de peculiaridades[3-5].

El tiempo de instauración de la clínica respiratoria es un dato de interés. Una presentación aguda es más frecuente en infecciones bacterianas, mientras que una infección subaguda suele ser más común en infecciones oportunistas. La expectoración hemoptoica es característica de la infección por *Aspergillus* sp. La tuberculosis se presenta generalmente de forma subaguda-crónica similar a la población general pero con mayor riesgo de diseminación.

Las **bacterias** suelen tener un cuadro clínico que cursa con fiebre, disnea y tos productiva. El estudio radiológico de tórax nos pone de manifiesto la existencia de un infiltrado de predominio alveolar, de localización predominante lobar o segmentaría. En los pacientes VIH(+), la evolución puede ser más subaguda, presentando un patrón radiológico de predominio intersticial.

Dentro de los **virus**, CMV es el de mayor frecuencia de presentación, siendo un microorganismo con elevada prevalencia en los sujetos inmunocompetentes, por lo que es frecuente su reactivación en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en trasplantados y en ocasiones presentándose asociados con otros gérmenes oportunistas. La clínica de presentación suele cursar con fiebre, tos y disnea, observándose en casos graves un fallo respiratorio. En la neumonía por CMV, el patrón radio-

lógico es muy variado, presentando desde un tenue infiltrado intersticial a un patrón alveolar y difuso.

El VHS suele producir cuadros de traqueobronquitis, asociando con menor frecuencia cuadros neumónicos.

Los **hongos**, en los últimos años, están ocasionando un mayor número de infecciones en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los VIH(-). Destaca por su frecuencia y agresividad la infección por *Aspergillus fumigatus* (sobre todo en pacientes trasplantados de médula ósea y neutropénicos). La fiebre elevada, tos, dolor pleurítico y la presencia previa de una infección bacteriana suelen ser los datos clínicos más relevantes. Desde el punto de vista radiológico podemos apreciar la presencia de múltiples infiltrados alveolares, parcheados, que pueden coalescer, observándose en la TAC una densidad central con halo periférico de densidad intermedia (signo del halo). En ocasiones estas lesiones pueden cavitarse. El aspergiloma no suele ocurrir en pacientes inmunodeprimidos, aunque puede aparecer en pacientes con alteración de la arquitectura pulmonar subyacente.

P. jiroveci[6-8], germen asociado a una alteración de la inmunidad celular que afecta con mayor frecuencia a pacientes VIH(+). La instauración del cuadro clínico suele ser insidiosa, con afectación del estado general, fiebre, tos generalmente improductiva y disnea progresiva. Desde el punto de vista radiológico la afectación puede ser muy variable, siendo el patrón intersticial bilateral la forma de presentación más frecuente, aunque puede evolucionar a formas de consolidación alveolar.

Las **micobacterias**[8] pueden afectar a cualquier paciente inmunodeprimido, siendo más frecuente su incidencia en pacientes VIH(+). La micobacteria que se aísla con mayor frecuencia es *Mycobacterium tuberculosis*. El cuadro clínico suele instaurarse de forma insidiosa: malestar general, febrícula, tos con expectoración y disnea. La afectación por micobacterias atípicas se suele presentar cuando existe un mayor deterioro del sistema inmune (siendo *Mycobacterium avium* y *kansasii*, las halladas más frecuentemente). La forma radiológica más habitual de presentación es la existencia de infiltrados cavitados en lóbulos superiores. En fases avanzadas del SIDA la cavitación suele ser rara y se suelen apreciar imágenes radiológicas similares a una primoinfección.

Tabla III. Patrones radiológicos más frecuentes de afectación en el paciente inmunodeprimido

Difuso	Nodular o cavitario	Focal
	Comunes	
Pneumocystis	*Cryptococcus*	Bacterias
Citomegalovirus	Bacterias	*Cryptococcus*
Micobacterias	*Nocardia*	*Aspergillus* sp
	Aspergillus	*Mucor*
	Micobacterias	
	Raros	
Cryptococcus	*Legionella* sp	Tuberculosis
Aspergillus sp	Émbolos sépticos	Virus
Candida		*Legionella* sp

Modificado de Pennington. Respiratory Infections: diagnosis and management. Raven Press; 1994[2,10].

El **parásito**[6] más usual en nuestro medio es el *Toxoplasma*, que generalmente cursa con fiebre, tos improductiva y disnea. Su forma de presentación radiológica suele ser la existencia de un patrón intersticial difuso.

En la Tabla III se refleja el tipo de presentaciones radiológicas que afectan con mayor frecuencia al paciente inmunodeprimido.

Diagnóstico etiológico

Se hace preciso realizar un diagnóstico de certeza en estos pacientes con el fin de minimizar el riesgo de sobreinfección y establecer un pronóstico. Por todo ello, se deben emplear las distintas pruebas diagnósticas en función del grado de invasión y la rentabilidad de las mismas, a fin de poder elegir el mejor tratamiento antibiótico.

Tras una primera evaluación clínico-radiológica[3,4], está indicado en una evaluación inicial solicitar un análisis general que incluya gasometría arterial; se debe solicitar estudio microbiológico del esputo (incluyendo tinción de Gram y Ziehl-Neelsen), inmunofluorescencia, PCR y cultivo para bacterias, hongos y micobacterias. Este estudio microbiológico ofrece la ventaja de su fácil realización y

buena disponibilidad. En el diagnóstico de neumonías bacterianas en pacientes con VIH tiene una concordancia con cultivos en muestras estériles del 96%, con una sensibilidad del 30-60%. En pacientes neutropénicos los criterios de purulencia para la aceptación de la muestra no son válidos por la ausencia de neutrófilos[8]. Aunque para el diagnóstico definitivo de aspergilosis pulmonar es necesaria la demostración de invasión tisular. La detección de *Aspergillus* sp, en muestras de esputo, tiene un valor predictivo positivo del 95% de enfermedad invasiva en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, y de un 56% en el trasplante de un órgano sólido, por lo que su detección es suficiente para indicar tratamiento antifúngico hasta que no se demuestre otro diagnóstico.

En pacientes VIH(+)[8,11] el esputo inducido tras la inhalación de suero salino hipertónico permite realizar la identificación de *Pneumocystis* (utilizando para ello tinciones como la de plata-metamina, azul de toluidina o Giemsa). La rentabilidad del examen de esputo oscila entre el 55-92%, siendo mayor si se utilizan anticuerpos monoclonales.

Dentro de este nivel diagnóstico, se deben solicitar hemocultivos, detección en orina de antígeno de neumococo y *Legionella*; así como la realización de serología (aunque se debe tener en cuenta que la capacidad de producir anticuerpos en el paciente inmunodeprimido está disminuida) y anticuerpos monoclonales para la detección de antígenos. La recogida seriada de muestras de suero para la detección de galactomanano permite un diagnóstico precoz en paciente con alto riego de aspergilosis, siendo mayor la sensibilidad y especificidad de la técnica en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos que en receptores de trasplante de órgano sólido (82 y 86% *vs.* 22 y 84%, respectivamente).

En el caso de que queramos obtener muestras directas de las lesiones pulmonares tenemos que tener en cuenta una serie de factores: la gravedad de la infección, el estado del paciente, la rapidez con la que progresa, el tipo de infiltrado radiológico y la disponibilidad de la técnica en el centro correspondiente y la experiencia de sus profesionales en realizarla.

En el caso de obtener una mala respuesta o un fracaso al tratamiento empírico establecido inicialmente, está indicado optar por iniciar una toma de muestras directas en las lesiones pulmonares mediante la realización de fibrobroncoscopia, oscilando la rentabilidad de ésta entre un 45 y el 80% (dependiendo la misma del tipo de complicación y del grupo estudiado), empleando sus distintas técnicas: broncoaspirado (BAS), lavado broncoalveolar (LBA), biopsia transbronquial (BTB) y catéter telescopado con cepillo protegido. Todas estas técnicas son complementarias aunque una puede estar más indicada que otra según el tipo de infección que sospechemos o busquemos. El catéter telescopado (CTT) con cultivo cuantitativo tiene en algunos estudios una sensibilidad superior al LBA en el diagnóstico de neumonías bacterianas. La biopsia transbronquial está especialmente indicada en: a) diagnóstico de etiologías no infecciosas, b) para la confirmación del diagnóstico de infecciones víricas y fúngicas, c) para el diagnostico de rechazo en el trasplante pulmonar.

En el caso de no llegar a ningún diagnóstico y observar un deterioro general del paciente, se debe optar como último nivel diagnóstico la realización (dependiendo de la localización de la lesión/lesiones) de: punción-aspiración transtorácica con aguja fina guiada por TAC (PAAF) –técnica de elección en las lesiones pulmonares periféricas– o biopsia pulmonar abierta (BPA). La punción aspirativa pulmonar transtorácica es una técnica con una elevada sensibilidad en neumonías bacterianas; es útil en infiltrados alveolares periféricos y es la técnica de elección en lesiones nodulares en pacientes neutropénicos y trasplantados. Su elevada sensibilidad queda matizada por las complicaciones de la técnica. La biopsia pulmonar es el procedimiento diagnóstico que se reserva en último lugar, ante la negatividad de todos los estudios. La sensibilidad es escasa en los postoperatorios inmediatos de los receptores de pulmón, y en los infectados por VIH es variable.

En la Tabla IV se detallan los distintos agentes etiológicos, así como los métodos de diagnóstico microbiológico más frecuentemente utilizados.

Tabla IV. Diagnóstico microbiológico de los patógenos más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos

Agente	Diagnóstico microbiológico
Bacterias	Esputo Hemocultivos Orina: antígeno *Legionella*-neumococo PAAF LBA con catéter telescopado (de elección), su rendimiento disminuye si hubo tratamiento previo
Virus • Citomegalovirus (más frecuente reactivación que primoinfección, más frecuente en trasplantados)	 LBA (técnica más empleada) • Citología (cuerpos de inclusión intracelulares) • Cultivo • Serología, detección de antígenos • PCR Antigenemia Biopsia (cuerpos de inclusión)
Hongos • *A. fumigatus,* más frecuente en VIH(-) • *Pneumocystis,* frecuente VIH (+)	Biopsia (diagnóstico de certeza) mediante BTB o BPA Si no fuera posible, cultivo de LBA y esputo Esputo: rentabilidad del 50% LBA (elección) • Visualización de quistes o trofozoítos • Inmunofluorescencia directa • PCR No crece en medios de cultivo
Micobacterias • *M. tuberculosis,* frecuente VIH(+)	Esputo (de elección) • Tinción con auramina (detecta 50-60%) • Cultivo de Löwenstein-Jennsen Broncoscopia con BAS, LBA y BTB (rentabilidad del 90%) Prueba tuberculina con frecuencia negativa (anergia VIH+) Detección rápida con PCR

Modificado de J, Fernández-Lahera Martínez Fernández I, Álvarez-Sala R. Neumonía en el paciente inmunodeprimido[4].

Diagnóstico diferencial

Ante la aparición de un infiltrado pulmonar en un paciente inmunodeprimido se debe intentar hacer una aproximación diagnóstica valorando: los datos de la historia clínica y de la exploración, la naturaleza del proceso que conlleva la inmunodepresión, el momento en el que se presenta la complicación, la radiología y la velocidad de desarrollo del cuadro respiratorio.

La utilidad de los marcadores biológicos[12,13] en los pacientes inmunocomprometidos tiene una clara aplicación dada la dificultad de diagnóstico diferencial en esta población. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la procalcitonina (PCT) están elevadas; la primera permanece elevada en los casos de infección probada o de posible infección; la PCT es más elevada en infección probada frente a infección posible. Aunque en los distintos estudios los datos clínicos y parámetros analíticos no han sido útiles para predecir infección, sin embargo, la neutrofilia en el LBA (> 15%) tiene una sensibilidad del 84% y especificidad del 77%

Tabla V. Diagnóstico diferencial de infiltrados pulmonares en el paciente inmunodeprimido

Causas infecciosas
• Bacterias (*P. aeruginosa, S. aureus*)
• Hongos (*Aspergillus, Mucormicosis, Candida*)
• Virus (CMV, varicela zoster, virus herpes simple, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, influenza)
• *Pneumocystis*
• Micobacterias (*M. tuberculosis* y *M.* no tuberculosis)
Causas no infecciosas
• Edema pulmonar cardiogénico
• Tromboembolismo pulmonar
• Progresión de la enfermedad subyacente
• Toxicidad por radiación y fármacos
• Hemorragia alveolar difusa
• Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
• Proteinosis alveolar secundaria
• Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
• Neoplasias
• Linfangitis carcinomatosa
• Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Modificado de Shorr AF et al. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient[7].

para predecir infección incluso en pacientes con tratamientos antibióticos previos.

Los marcadores biológicos son útiles, si bien aún está pendiente por confirmar con estudios de validación, como mejorar la predicción de mortalidad o de fracaso añadidos a las escalas, como se evalúa la respuesta al tratamiento y qué papel pueden jugar en la decisión de tratamientos no antibióticos o inmunomoduladores para mejorar el pronóstico de la neumonía.

En la Tabla V quedan reflejados los diagnósticos diferenciales que con mayor frecuencia pueden establecerse en el huésped inmunodeprimido[7].

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

Dada la elevada morbimortalidad que presentan estas patologías, el inicio de una terapia antibiótica empírica se ha de realizar de una forma precoz, debiendo tener presente: antecedentes infecciosos previos, exposición ambiental reciente, tipo de inmunodepresión (defecto de la inmunidad humoral y de la celular) y las pautas de profilaxis que el paciente está recibiendo. En la Tabla VI se expone el tratamiento empírico inicial en base a una serie de hallazgos clínicos y radiológicos.

De manera general, está indicado que todo paciente inmunodeprimido que presente en el estudio radiológico simple de tórax infiltrados pulmonares, independientemente de la situación clínica existente en el momento de su valoración, debería hospitalizarse para proceder a su estudio etiológico[5].

Como tratamiento empírico inicial, se puede seguir la siguiente pauta[5]:

- En el caso de clínica infectiva aguda y condensación localizada: cefepima 2 g/8-12 horas i.v. o piperacilina-tazobactam 4 g/6-8 horas o imipenem o meropenem 1 g/8 horas i.v. + amikacina 15 mg/kg/24 horas (indicado en caso de neutropenia) o ciprofloxacino 400 mg/12 horas i.v. (añadir en caso de defecto de la inmunidad celular) ± anfotericina B o voriconazol (adición de tratamiento antifúngico si el infiltrado apareció durante el tratamiento anti-

Tabla VI. Manejo terapéutico empírico inicial

Hallazgos clínicos	Agente antimicrobiano
Neutropénico febril (gramnegativos, *Staphylococcus*, hongos) • No respuesta • Infiltrados parcheados/difusos	• Betalactámico amplio espectro con actividad antipseudomonas + quinolona o aminoglucósido • Añadir glucopéptidos • Añadir anfotericina B o voriconazol o caspofungina
Trasplante de órganos sólidos • Patrón intersticial (neumonía por *Pneumocystis* o CMV) • Infiltrado lobar (neumococo, *H. influenzae*, *Staphylococcus*) • Proceso difuso (*Pneumocystis,* virus, hongos)	 • Cotrimoxazol + ganciclovir • Betalactámico amplio espectro con actividad antipseudomonas + aminoglucósido • Cotrimoxazol + ganciclovir + anfotericina B
Hipogammaglobulinemia (proceso bacteriano)	Inmunoglobulinas i.v. + betalactámico con actividad antipseudomonas ± macrólido
Infección VIH • Proceso intersticial (*Pneumocystis,* virus) • Infiltrado lobar (bacterias) • Neumonía nosocomial (gramnegativos resistentes, *Staphylococcus*)	 • Cotrimoxazol • Cefalosporina 3ª generación + macrólido • Betalactámico amplio espectro con actividad antipseudomonas + aminoglucósido
Trasplante médula ósea • Alogénico – Proceso intersticial – Parcheado/difuso	 • Ganciclovir + inmunoglobulinas • Ganciclovir + inmunoglobulinas + anfotericina B + betalactámicos + aminoglucósido

Modificado de Patrik J. Brennan en Pulmonary Diseases and Disorders. 2ª edition[14].

biótico, o si la imagen de la TAC es sugerente de infección por un hongo).

- En el caso de presentar una imagen con infiltración bilateral y difusa: cefepima 2 g/8-12 horas i.v. o piperacilina-tazobactam 4 g/6-8 horas o imipenem o meropenem 1 g/8 horas i.v. + cotrimoxazol i.v. (20 mg/kg/24 horas de trimetoprim) ± ganciclovir (en caso de sospecha de infección por CMV).

Tratamiento específico

Infecciones bacterianas[4,11]

Pacientes VIH(-)

- Bacilos gramnegativos y enterobacterias: ceftriaxona (1-2 g/24 horas i.v.) o cefotaxima (2 g/8 horas i.v.) durante 14-21 días.
- *Pseudomonas aeruginosa:* cefepime (2 g/8 horas i.v.) o ceftazidima (2 g/8 horas i.v.) o piperacilina-tazobactam (4 g/8 horas i.v.) o imipenem (1 g/8 horas i.v.) o ciprofloxacino (400 mg/12 horas i.v.), asociando en cualquiera de los casos anteriores un aminoglucósido. La duración del tratamiento será de 14 a 21 días.

Paciente VIH(+)

- *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos: se recomienda betalactámico con actividad antipseudomonas (cefepime 2 g/8 horas i.v.; o ceftazidima 2 g/8 horas i.v.; o piperacilina-tazobactam; 4 g/8 horas i.v.; o imipenem 1 g/8 horas i.v.) durante un mínimo de 15 días.
- *Rhodococcus equi:* la terapia antimicrobiana más eficaz no está bien establecida, reco-

mendándose fármacos con penetración intracelular durante un periodo de tiempo prolongado: imipenem (500 mg/6 horas i.v.) + vancomicina (1 g/12 horas i.v.), debiendo continuar durante un mínimo de dos meses más con un macrólido y vancomicina.

- *Nocardia asteroides:* cotrimoxazol (trimetoprim 10-15 mg/kg/24 horas/sulfametoxazol 50-75 mg/kg/24 horas) durante las 3-6 primeras semanas, con reducción progresiva de dosis, durante al menos 12 meses.

Cabría la opción de incorporar a este esquema nuevos antibióticos: como el ertapenem, betalactámico de la familia de los carbapenems de administración parenteral y de vida media muy prolongada, lo que permite su administración en una sola dosis diaria. Presenta elevada actividad frente a *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. También es activo frente a *M. catarrahalis*, *S. aureus* sensible a meticilina, bacilos gramnegativos entéricos, y es muy eficaz frente a anaerobios. Sin embargo, su actividad frente a patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp o frente a enterococo es limitada. Según los datos disponibles hasta la actualidad, ertapenem sería una opción terapéutica en neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con factores de riesgo de inmunodepresión, como alcohólicos o ancianos ingresados en residencias y en neumonías producidas por gramnegativos resistentes o anaerobios[14].

Linezolid (600 mg/12 horas), antibiótico del grupo de oxazolindinonas que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas, es activo casi exclusivamente frente a grampositivos. Su indicación fundamental es el tratamiento de grampositivos multirresistentes como *S. aureus* o el enterococo[16].

Infecciones virales[4,6,17]

Paciente VIH(-)

- VHS: aciclovir (5 mg/kg/12 horas i.v.) durante 10-14 días.
- Varicela zoster: aciclovir (10 mg/kg/8 horas i.v.) durante 10-14 días.

Paciente VIH (+)

- CMV: ganciclovir (5 mg/kg/12 horas i.v.) durante 14-21 días. Dosis de mantenimiento: 5 mg/kg/día.

Infecciones por hongos

Paciente VIH(-)[4]

- *Aspergillus:* con el voriconazol hay varias experiencias que han permitido ver su eficacia y seguridad, este comportamiento, la posibilidad de administración oral y la potencial gravedad de esta enfermedad hacen que el voriconazol sea el antifúngico de elección. La anfotericina B y el itraconazol han mostrado eficacia variable; la caspofungina también es una alternativa. La duración del tratamiento es desconocida y dependerá de la extensión de la lesión, de la respuesta al tratamiento y de la situación inmunológica del paciente.
- *Candida:* el tratamiento está indicado cuando hay evidencia de infección conformada por hallazgos histológicos y no por el aislamiento de *Candida* en muestras respiratorias.
  En pacientes estables sin riesgo de *Candida* resistente el tratamiento de elección es el fluconazol[18]. Sin embargo, en pacientes clínicamente inestables, como se desconoce la especie de *Candida*, es mejor emplear otros antifúngicos de espectro más amplio, como la anfotericina B o una equinocandina (como la caspofungina) o voriconazol; la caspofungina y el voriconazol han alcanzado resultados similares a la anfotericina B con una tolerabilidad mejor. También es adecuada la utilización de la combinación de fluconazol (800 mg/24 horas) más anfotericina B (0,7 mg/24 horas) durante los primeros 4-7 días.
- Mucor: anfotericina B.

Paciente VIH(+)[4,8,11]

- *P. jiroveci:* cotrimoxazol (trimetoprim 15-20 mg/kg/día y sulfametoxazol 75-100 mg/kg/día), durante 21 días. Es recomendable asociar al tratamiento corticoides sistémicos (induce una disminución de la respuesta inflamatoria así

como los efectos de los fármacos específicos). La alternativa terapéutica es la pentamidina. La profilaxis se realiza con cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral), o con pentamidina en aerosol en caso de intolerancia al mismo.

- *Cryptococcus neoformans:* anfotericina B (0,3-0,7 mg/kg/día i.v.), asociada a 5-flucitosina (100 mg/kg/día) durante 6-10 semanas. Para la fase de mantenimiento o profilaxis secundaria se emplea fluconazol (200 mg/24 horas).

Infecciones por micobacterias[3,4,6,19]

Aunque pueden afectar a cualquier tipo de paciente inmunodeprimido, su mayor incidencia se produce en pacientes VIH(+).

- *Mycobacterium tuberculosis:* isoniacida (10 mg/kg/día, máximo 450 mg/día) más rifampicina (10 mg/kg/día, máximo 900 mg/día) más piracinamida (30 mg/kg/día, máximo 2.500 mg/día) más etambutol (25 mg/kg/día durante dos meses), pasando a continuación a tomar isoniacida y rifampicina durante siete meses más.
- *Mycobacterium avium-complex:* claritromicina (500 mg/12 horas) o azitromicina (500 mg/día) durante 18-24 meses, más etambutol (15-25 mg/día durante 18-24 meses), más rifabutina (300 mg/día durante 18-24 meses).
- *Mycobacterium kansasii:* isoniacida (300 mg/día), más rifampicina (600 mg/día), más etambutol (25 mg/kg durante 2 meses y posteriormente pasar a 15 mg/kg) durante 18 meses en el caso de pacientes inmunodeprimidos VIH(-) y prolongando durante 3 meses más el tratamiento en el caso de VIH(+).
- *Mycobacterium fortuitum:* no existe un régimen terapéutico óptimo bien definido. Entre las distintas estrategias terapéuticas empleadas destaca la que emplea la utilización de: macrólidos, más quinolonas, más doxiciclina, más sulfonamidas durante 6-12 meses.

Infecciones parasitarias

Están generalmente asociadas a pacientes VIH(+)[4,6,11]

- *Toxoplasma gondii:* pirimitamina (200 mg v.o. el primer día, pasando a continuación a tomar 75-100 mg/día), más sulfadiacina (75 mg/kg/24 horas/día v.o.), con suplementos de ácido folínico (10-20 mg/día/v.o.) durante 3-6 semanas.

RESUMEN

El paciente inmunodeprimido desarrolla con frecuencia una serie de alteraciones que conducen a la aparición de complicaciones pulmonares, en su mayoría de etiología infecciosa, originando una elevada morbimortalidad.

Inicialmente el cuadro clínico es muy inespecífico, combinando la aparición de fiebre, tos, disnea, insuficiencia respiratoria y alteraciones radiológicas. En dos tercios de los casos el origen es infeccioso, siendo complicado establecer un diagnóstico etiológico. La existencia de una infección pulmonar en estos pacientes obliga a la hospitalización de los mismos para su estudio y tratamiento.

En primer lugar se deben utilizar métodos diagnósticos no invasivos (sobre todo si en el estudio radiológico simple de tórax sólo se aprecia un infiltrado focal) realizando: estudio de esputo (Gram, BAAR), inmunofluorescencia directa, y antígeno urinario de *Legionella* y *S. pneumoniae*. En el caso de objetivarse una mala evolución clínica (a las 48-72 horas del inicio del tratamiento empírico) y radiológica (patrón intersticial difuso), se debe sospechar la presencia de gérmenes oportunistas o la existencia de causas no infecciosas, por lo que está indicada la realización de una fibrobroncoscopia (con lavado broncoalveolar, catéter telescopado con cepillo protegido y/o biopsia transbronquial).

El tratamiento empírico inicial debe tener cobertura antibacteriana utilizando un betalactámico de amplio espectro con actividad antipseudomonas más quinolona o aminoglucósido, añadiendo cotrimoxazol en caso de ser el paciente VIH(+). Las posibles modificaciones y la duración del tratamiento son variables en función de la sospecha de otros gérmenes, evolución clínica y/o radiológica, así como la confirmación etiológica del germen causal.

La utilización de la ventilación mecánica no invasiva se está convirtiendo en un hecho habitual para el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda y grave en los pacientes inmunodeprimidos, evitando con ello ingresos en la unidad de cuidados intensivos y la aparición de nuevas infecciones que complicaría aún más su situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agustí C. Infecciones pulmonares en el paciente inmunodeprimido. En: Medicina Respiratoria, 2ª ed. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2006. p. 865-75.
2. Aspa FJ, Nieto MB, Espinosa MJ. Patología infecciosa pulmonar en el paciente inmunosuprimido y en el SIDA. En: Manual de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1451-77.
3. Zalacaín R, Gómez A, Bárcena I. Infecciones pulmonares en enfermos inmunodeprimidos. En: Villasante C. Enfermedades Respiratorias. Madrid: Ediciones Aula Médica; 2002. p. 367-76.
4. Fernández-Lahera J, Fernández I, Álvarez-Sala R. Neumonía en el paciente inmunodeprimido. En: Mañas E, Pérez E, Jareño J. Patología Respiratoria, Manual de Actuación. Madrid: Ergon; 2004. p. 201-13.
5. Neumonía en el paciente inmunodeprimido. En: Mensa J, Gatell JM, Martínez JA et al. Infecciones en Urgencias. 5ª ed. Collbató: Editorial Antares; 2005. p. 317-20.
6. Sanchís JC, Ferreres J, Blanquer J. Tratamiento de la infección pulmonar en el paciente inmunosuprimido. En: Actualización en el tratamiento de la infección respiratoria. Formación Médica Continuada SEPAR N.01.3. Barcelona: Edipharma; 2002. p. 16-21.
7. Shorr AF et al. Pulmonary infiltrates in the non-HIV infected inmunocompromised patients. Chest 2004; 125: 260-71.
8. Beck JM, Rosen MJ, Peavy HM. Pulmonary complications of HIV infection. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2120-6.
9. Pfeiffer CD, Fine J, Saldar N. Diagnosis of invasive Aspergillosis using galactomannan assay: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2006; 42: 1417-27.
10. Fanta CH, Pennigton JE. Pneumonia in the immunocompromised host. En: James E. Pennington JE, eds. Respiratory Infections: Diagnosis and Management. 3ª ed. New York: Raven Press; 1994. p. 275-94.
11. Baughman RP. The lung in the inmunocompromised patient. Infections complication. Respiration 1999; 66: 95-109.
12. Stolz D, Stulz A, Muller B, Gratwohl A, Tamm A. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. Chest 2007; 132 (2): 504-14.
13. Christ Crain M, Stolz D et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired Pneumonia. Am J Respiri Crit Care Med 2006; 174: 84-93.
14. Bennan PJ. Pneumonia in the immunocompromised host. En: Fishman AP, ed. Pulmonary Diseases and Disorders. 2ª ed. Companion Handbook. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 392-402.
15. Gobernado M, Acuña C. Ertapenem. Rev Esp Quimioterap 2007; 20: 277-99.
16. Willcox M. Efficacy of linezolid versus comparator therapies in gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 27-35.
17. Tamm M. The lung in the immunocompromised patient. Respiration 1999; 66: 199-207.
18. Barberán J et al. Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado de inmunodepresión. Rev Esp Quimioter 2008; 21 (2): 127-42.
19. Tuberculosis y SIDA. En: Caminero JA, ed. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. París: Unión Internacional Contra la Tuberculosis para Médicos Especialistas; 2003. p. 312-27.

45

Tuberculosis. Estudio convencional de contactos. Profilaxis y tratamiento de la infección latente

I. Rodríguez Blanco, C. Jurado Díaz, A. Sanz Cabrera, E. Molina Ortiz, J.A. Marín Torrado

INTRODUCCIÓN

El riesgo de infección tuberculosa es muy variable y no necesariamente requiere un contacto íntimo y prolongado con el enfermo. La principal fuente de infección la constituye el paciente enfermo con tuberculosis (TB) pulmonar o de vías respiratorias altas que expulsa secreciones con bacilos. La máxima capacidad de contagio la tienen los enfermos bacilíferos, entendiendo como tal a aquellos con baciloscopia en esputo positiva (B+). Los pacientes con baciloscopia negativa pero con cultivo de la muestra positivo (B- y C+) tienen menor capacidad infectante y los que tienen baciloscopia y cultivo negativos (B- y C-) son pacientes con mínima capacidad infectante[1].

Un buen programa de control de TB debe tener como prioridad el diagnóstico y tratamiento precoz de los enfermos, garantizando el correcto cumplimiento terapéutico y, sólo cuando se alcanzan tasas de cumplimiento adecuadas, se debe profundizar en el estudio de los contactos[2]. Es fundamental diagnosticar y tratar a los pacientes enfermos, y sólo cuando se haya conseguido esto, se debe profundizar en el estudio epidemiológico de los contactos. No tendría sentido llevar a cabo un meticuloso estudio de contactos sin estar seguros de que estamos tratando a los pacientes enfermos de forma correcta, ya que sin esta premisa sería imposible conseguir un buen control de la enfermedad. Por ello, en los países con escasos recursos sanitarios se deben centrar los esfuerzos en diagnosticar y tratar la enfermedad y sólo cuando esto se consiga se debería pasar al estudio de contactos.

ESTUDIO CONVENCIONAL DE CONTACTOS (ECC)

Objetivos

- Diagnosticar a enfermos o infectados.
- Tratar precozmente a los enfermos y a los infectados que lo precisen.
- Reconstruir la cadena de transmisión para intentar identificar el caso índice.

En países con adecuados recursos sanitarios deben estudiarse los contactos de todas las TB, tanto pulmonares como extrapulmonares. También deben estudiarse los contactos de individuos tuberculín positivos menores de 15 años y los contactos de conversores recientes de la prueba de la tuberculina (PT), entendiendo por conversión reciente aquellos casos en que se ha documentado una positivización de la prueba en los dos últimos años. En los países con recursos limitados, el ECC debe centrarse como mucho únicamente en los contactos de pacientes con baciloscopia positiva[1].

Para llevar a cabo el ECC se aplica el sistema de círculos concéntricos (Figura 1)[3] o de la piedra

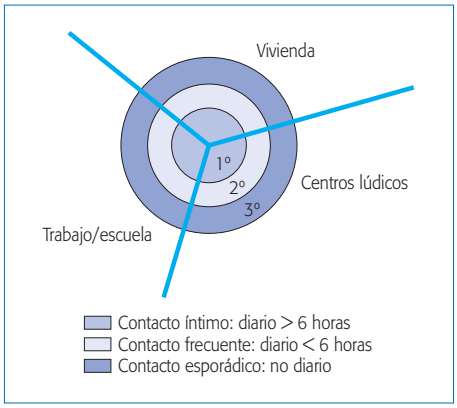

Figura 1. Sistema de círculos concéntricos. Tomada del Grupo de estudio de contactos de la UITB[1].

en el estanque. Se inicia la investigación por los contactos de mayor riesgo (primer círculo) y se va extendiendo el estudio por los círculos siguientes hasta que la prevalencia de infección encontrada sea la prevista para dicha población. Si en algún círculo se detecta la presencia de un nuevo caso bacilífero, entre sus contactos debe iniciarse un nuevo estudio en círculos concéntricos.

El ECC debería realizarlo el mismo equipo sanitario que diagnostica y trata el caso índice[4]. El estudio implicará a los contactos con el caso índice durante el periodo sintomático o durante los 3 meses anteriores a la primera muestra positiva. Se debe realizar en el ámbito familiar y/o en los contactos diarios de más de 6 horas donde hay mayor riesgo de contagio y donde el estudio es más rentable[1,5,6].

Equipo encargado de realizar el ECC

El equipo responsable debe disponer de toda la información referente al caso índice y de los contactos que hayan podido ser estudiados en otros centros. En la práctica, podrían realizar el ECC fundamentalmente[1]:

- **Centros de prevención y control de la tuberculosis** (antiguos dispensarios de las enfermedades del tórax): aunque cada vez quedan menos en funcionamiento.
- **Hospitales:** deben disponer de unidades y consultas monográficas de tuberculosis.
- **Centros de atención primaria:** deben colaborar siempre que su infraestructura garantice la calidad del estudio.
- **Instituciones penitenciarias:** su papel es relevante debido a la alta prevalencia en dicho medio de coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y *M. tuberculosis*.
- **Centros de drogodependencias:** pueden detectar a pacientes infectados y/o enfermos en cribados iniciales, a partir de los cuales se puede desarrollar un ECC.

Fases del ECC

1. **Valoración y clasificación del caso índice.** Es necesario disponer de un protocolo en el que se refleje el estado bacteriológico del paciente, características radiológicas de la enfermedad, síntomas y tiempo transcurrido desde la aparición de los mismos, tipo de relación mantenida con los contactos, antecedentes de tratamiento antituberculoso y factores de riesgo asociados (edad, ADVP, VIH, etc.)[1,4].
2. **Selección y censado de los contactos** mediante la realización de una historia clínica detallada en la que se refleje el lugar donde se ha mantenido el contacto y cuáles han sido las características del mismo, la duración y la proximidad con el caso índice. Otros factores a valorar son la edad, VIH, manifestaciones clínicas y antecedentes de vacunación con BCG (bacilo de Calmette-Guerin), de tratamiento antituberculoso, de quimioprofilaxis y otras pruebas de tuberculina (PT) practicadas[1,4].
3. **Prueba de tuberculina (PT) dentro de la primera semana.** Se realiza a todos los contactos, salvo constancia documentada de una prueba positiva anterior. Debe realizarse mediante la intradermorreacción de Mantoux con 2 U de PPD RT 23 con Tween 80. Así, clasificaremos los contactos en tuberculín positivos y en tuberculín negativos. No obstante, pueden existir por diversas causas falsos positivos o falsos negativos (Tabla I)[1].

   En los infectados mayores de 65 años y en vacunados con BCG puede que la respuesta inmunitaria esté atenuada por el paso del tiem-

po y la PT sea negativa. En estos casos, los antígenos de la tuberculina pueden activar los linfocitos memoria causando un estímulo de la inmunidad celular que es conocido como efecto *booster*. Otra PT realizada a la semana de la primera causaría una reacción positiva que no debe atribuirse necesariamente a una infección reciente. En el ECC, se aconseja no repetir la PT y basarse, en vacunados, en criterios de induración y en las características microbiológicas del caso índice. En los contactos de B+ mayores de 65 años que reaccionen con menos de 5 mm y se considere muy necesario prescribir quimioprofilaxis, podría practicarse una segunda prueba pasadas 1-2 semanas desde la primera, considerándose indicativa de infección una induración de 5 mm o más.

En los contactos infectados por el VIH se considerará positiva cualquier grado de induración, si bien conviene recordar que pueden tener una PT negativa a pesar de estar infectados debido a inmunosupresión. En estos casos puede descartarse la anergia mediante test de sensibilidad cutáneos o mediante recuento de linfocitos CD4. Si esto no es posible, se debe asumir que se infectaron y deben recibir quimioprofilaxis una vez descartada enfermedad activa. Los resultados de la PT deben interpretarse en función de diversas situaciones[1,4] (Tabla II).

4. **Radiografía de tórax a los tuberculín positivos y a contactos íntimos de bacilíferos. Descartar la enfermedad.** Los contactos se clasifican en infectados, no infectados o enfermos. A los individuos con PT negativa, que han sido contactos íntimos de enfermos bacilíferos, se les debe repetir la PT a las 8-12 semanas para descartar que se encontraran en periodo ventana. No debe tenerse en cuenta el antecedente de vacunación con BCG y se consideran infectados si la PT ≥ 5 mm o si hay vesiculación o necrosis. A todos los individuos con PT positiva se les practicará radiografía de tórax posteroanterior y lateral al igual que a los tuberculín negativos que sean contactos íntimos de bacilíferos. En pacientes inmunodeprimidos, una radiografía de tórax normal no nos descarta una TB, por lo que se les debe realizar estudio bacteriológico. El diagnóstico de certeza de TB se basa en el estudio microbiológico[1,4].

Tabla I. Causas principales de falsos positivos y falsos negativos en la prueba de la tuberculina para detectar la infección tuberculosa

Falsos positivos
- Vacunación con BCG (cicatriz típica habitualmente en la zona del deltoides)
- Error en la interpretación (a veces debido a sensibilidad a los componentes del PPD)
- Hematoma y/o infección local
- Infecciones por micobacterias ambientales

Falsos negativos
- Factores relacionados con el individuo:
  - Tuberculosis avanzadas, diseminadas y/o con afectación de serosas
  - Periodo ventana (desde exposición a positivización que suele ser de 4 a 10 semanas)
  - VIH-SIDA
  - Determinadas infecciones virales o bacterianas
  - Vacunaciones con virus vivos atenuados
  - Terapia inmunosupresora: corticoides y otros
  - Enfermedades neoplásicas, sarcoidosis, insuficiencia renal crónica, depleción proteica grave, estrés (cirugía, quemaduras)
  - Recién nacidos y ancianos
- Factores relacionados con la tuberculina y con la técnica:
  - Almacenamiento inadecuado
  - Diluciones inadecuadas
  - Antígeno caducado
  - Inyección de poco antígeno
  - Inyección demasiado profunda
  - Lector inexperto

Tomada del Grupo de estudio de contactos de la UITB[1].

5. **Decidir quimioprofilaxis (QP).** La QP en la TB es un tema en constante debate y en continua revisión en el que no hay consenso entre las distintas sociedades científicas más relevantes, lo cual implica que cada una dicte sus propias directrices al respecto. La *American Tho-*

Tabla II. Respuestas tuberculínicas indicativas de infección tuberculosa según diversas situaciones

Situación	Infección tuberculosa
No vacunados con BCG	5 mm o más
Vacunados con BCG que son contactos íntimos o frecuentes de B+	5 mm o más
Vacunados con BCG que son contactos esporádicos de B+ o contactos íntimos y frecuentes de B-	15 mm o más (entre 5 y 15 mm, a más induración, más probabilidad de infección)
Infectados por el VIH	Cualquier induración
Virajes tuberculínicos	5 mm o más

Tomada del Grupo de estudio de contactos de la UITB[1].

racic Society (ATS) efectúa unas recomendaciones muy amplias, abarcando a la práctica totalidad de los grupos de riesgo de padecer TB e incluso a población sana[7]. La *British Thoracic Society* (BTS) es mucho más restrictiva en sus recomendaciones[8]. En cambio, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se situaría entre ambas, pero con más semejanzas con la ATS, aunque algo más restrictiva que ésta[4]. En este capítulo nos centraremos en las recomendaciones de la SEPAR.

Hay dos tipos de QP: la primaria (QPP) y la secundaria (QPS). La QPP es la que se lleva a cabo en pacientes con PT negativa con el fin de evitar la infección, mientras que la QPS es la que se practica en pacientes con PT positiva con el fin de evitar que desarrollen la enfermedad. A la QPS también se la conoce como tratamiento de la infección tuberculosa (TIT).

La QPP está indicada en individuos con PT negativa que tienen alto riesgo de infección por haber tenido contacto con enfermos bacilíferos, principalmente si se trata de niños, adolescentes e inmunodeprimidos. El fármaco utilizado habitualmente es isoniacida o hidracida (H), hasta dos meses y medio después de interrumpir el contacto o de la negativización de la baciloscopia en el caso índice, excepto si se comprueba conversión, en cuyo caso se debe completar QPS tras descartar enfermedad activa[4].

La QPS o TIT habitualmente también se realiza con H a las mismas dosis que en la QPP incluso en embarazadas y madres lactantes. La duración óptima del tratamiento es entre 9 y 12 meses, aunque se recomiendan 6 meses de pauta diaria ya que se aumenta el cumplimiento y se disminuye la yatrogenia. Además, hay metaanálisis que confirman que H es eficaz para prevenir la TB activa en pacientes de riesgo y que los regímenes de 6 y 12 meses tienen eficacia similar[9]. En coinfectados de TB y VIH, la duración aconsejable es de 9 a 12 meses[4,10]. Hay autores que confieren una eficacia similar a pautas de H entre 6 y 12 meses en coinfectados por TB y VIH[11]. En pacientes con lesiones fibróticas nunca tratadas también se aconseja tratamiento preventivo con H durante 12 meses[4,12].

La quimioprofilaxis de la TB no está indicada de forma colectiva en todos los individuos infectados, sino que debe llevarse a cabo en los grupos con mayor riesgo de enfermar o de transmitir la TB (Tabla III)[4,13]. No obstante, y a pesar de todas las situaciones recogidas en la Tabla III, la QP en la TB tan sólo se ha mostrado eficaz en tres grandes grupos de riesgo como son los infectados recientes y convivientes de enfermos con TB, los coinfectados TB/VIH y los portadores de lesiones radiológicas fibróticas sugestivas de TB residual que nunca han sido tratadas con anterioridad.

Para mejorar el cumplimiento del TIT, desde hace unos años se utilizan pautas de más corta duración que asocian dos o tres fármacos y que han demostrado eficacia similar a la pauta larga de H (Tabla IV). Las que se han mostrado efi-

Tabla III. Indicaciones de quimioprofilaxis (tratamiento de la infección tuberculosa)[4]

QPP (negativos para la tuberculina)

- Jóvenes contactos íntimos de bacilíferos
- Inmunodeprimidos contactos de bacilíferos
- Personas de cualquier edad, contactos íntimos de bacilíferos en las microepidemias*

QPS o TIT (positivos para la tuberculina)

- Indicaciones prioritarias:
  - Infectados por el VIH
  - Conversores tuberculínicos**
  - Miembros de microepidemias de cualquier edad
  - Silicosis
  - Imágenes fibróticas residuales no tratadas***
  - Menores de 35 años contactos de enfermos bacilíferos
  - Cualquier infectado menor de 20 años
  - Pacientes en lista de espera de trasplantes
  - Utilización de infliximab u otros anticuerpos monoclonales anti-TNF-α
- Indicaciones a valorar individualmente:
  - Mayores de 35 años contactos de enfermos bacilíferos
  - Toxicomanías, incluido alcoholismo
  - Diabéticos
  - Neoplasias
  - Tratamientos prolongados con corticoides o inmunosupresores
  - Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis
  - Desnutrición: gastrectomía, síndromes de malabsorción y derivación intestinal
  - Riesgo profesional: docentes y guarderías, sanitarios, trabajadores con grupos de riesgo (prisiones, asilos, centros de toxicómanos, etc.)
  - Riesgo social: asilados, reclusos, albergues, psiquiátricos, etc.
  - Inmigrantes de bajo nivel económico

**Se considera microepidemia cuando se diagnostican 3 casos o más de TB relacionados en el espacio y el tiempo, o cuando aparecen dos enfermos o más generados por el mismo caso índice.*
***Personas que eran negativas para la tuberculina y han virado a positivos en menos de dos años.*
****Cicatrices pulmonares de antigua TB no tratada. Debe descartarse la actividad y los cambios evolutivos.*

Tabla IV. Pautas de quimioprofilaxis y tratamiento de la infección tuberculosa

Indicación	Fármacos	Duración
QPP	H	2,5 meses
QPS o TIT*	H	6 meses
	R	4 meses
	R+H	3 meses
	R+Z	2 meses
Fibróticos e infectados por el VIH	H	9-12 meses
VIH+	R+Z	2 meses
Resistencia a H	R	4 meses
Multirresistentes** a R+H	Z+E o Z+Ox	12 meses

H: isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; Ox: ofloxacino; QPP: quimioprofilaxis primaria; QPS: quimioprofilaxis secundaria. R generalmente no puede utilizarse en VIH+ en tratamiento antirretroviral; R+Z no puede utilizarse en embarazadas.
**En casos especiales, tratamientos intermitentes.*
***También sería válido no dar nada y realizar controles periódicos durante 2 años.*
Tomada del Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR[4].

caces son: rifampicina + pirazinamida durante 2 meses (2RZ)[7,11]; rifampicina + isoniacida durante 3 meses (3RH)[8] o 4 meses según otros autores[14] e incluso isoniacida + rifampicina + pirazinamida (H, R, Z) durante 2-3 meses[11]. Estas pautas de más corta duración tienen su más clara indicación en coinfectados TB/VIH y en toxicómanos. En algunos casos hay que sustituir rifampicina por rifabutina (Rb) por su interacción con algunos antirretrovirales. Estas pautas cortas también estarían indicadas en pacientes que van a ser sometidos a trasplante, contactos de enfermos con posibles resistencias a H, utilización de inmunosupresores, corticoides, quimioterapia, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa como el infliximab, etc. El principal inconveniente de estas pautas es su mayor riesgo de toxicidad hepática que a veces llega a ser grave[15].

A modo de resumen y como conclusiones particulares, pensamos que las pautas cortas de QP se deberían utilizar en aquellos casos en

Tabla V. Contraindicaciones del tratamiento de la infección tuberculosa

- Enfermedad tuberculosa activa de cualquier localización
- Antecedentes de TB o infección TB tratados correctamente
- Imposibilidad de cumplimiento y control del tratamiento
- Antecedentes de yatrogenia a los fármacos empleados
- Enfermedad hepática grave

Tomada del Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR[4].

que queramos mejorar el cumplimiento, cuando nos interese iniciar y finalizar el tratamiento lo más rápidamente posible, como podría ser el caso de pacientes que estén esperando un trasplante y en aquellos casos en que se sospeche contacto con bacilos resistentes a H. En caso de utilizarlas se deben asociar al menos dos fármacos, conociendo que tiene una eficacia similar a la pauta de H durante 12 meses y que la más eficaz es la que asocia rifampicina + pirazinamida durante 2 meses.

Las contraindicaciones para el TIT se resumen en la Tabla V.

Una vez iniciado el TIT es aconsejable un control clínico mensual que incluirá el primer mes y luego cada dos meses determinación de enzimas hepáticas. Además, dichos controles servirán para reforzar la adhesión al tratamiento[4]. Si se sospecha incumplimiento, las pautas autoadministradas deberían ser sustituidas por pautas de QPS supervisada semanal (TSS), intermitente bisemanal o incluso, si fuera preciso, directamente observada (TDO).

En contagios de enfermos multirresistentes se pueden dar pautas de Z + etambutol (E) o Z + ofloxacino (Ox) o no dar nada y hacer controles estrictos cada 3-6 meses durante al menos dos años[7].

6. **Seguimiento de los contactos de riesgo no infectados.** Segunda PT a los 2 meses del último contacto con el paciente.
7. **Descartar enfermedad tuberculosa en los conversores.**
8. **Retirada de QPP en los no conversores.**
9. **Finalización de QPS/TIT.**
10. **Cierre del estudio y evaluación global del mismo.** El cierre del estudio se efectúa si:
    - Se ha concluido el examen de todos los contactos censados.
    - Se ha concluido el estudio de los contactos de los casos secundarios descubiertos en el ECC.
    - Se ha analizado la necesidad o no de prescribir quimioprofilaxis o tratamiento a cada contacto.
    - Se establece la conclusión final (curado, perdido, fallecido, etc.)[1].

NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE INFECCIÓN TUBERCULOSA

Recientemente han aparecido en el mercado nuevos test diagnósticos para la detección de infección tuberculosa. Se basan en la determinación *in vitro* de niveles de interferón gamma (INF-γ) producido por los linfocitos T ante la estimulación por antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7) que están ausentes en todas las cepas que contiene la vacuna BCG y en la mayoría de las micobacterias atípicas excepto *M. kansasii, M. szulgai* y *M. marinum*, con las grandes ventajas que ello supone con respecto a la prueba de la tuberculina, que es mucho menos específica. Estos test se conocen como IGRAs (*Interferon Gamma Release Assays*). En la actualidad existen dos modalidades: el QuantiFERON-TB Gold (Cellestis) y el T-SPOT-TB (Oxford Immunotec). Ambos requieren la extracción de una muestra de sangre del paciente que hay que procesar e incubar durante un tiempo con los antígenos referidos anteriormente, para más tarde medir la producción de INF-γ.

El INF-γ es una de las moléculas más importantes en el control de la tuberculosis. Es producido por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK y activa macrófagos infectados induciendo la liberación de IL-1 y TNF-α, que limitan el crecimiento de las micobacterias. La participación de INF-γ es imprescindible en la respuesta inmune protectora frente a *M. tuberculosis*.

Como hemos comentado, existen dos tipos de IGRAs, con pequeñas diferencias entre ambos:

1. QuantiFERON-TB Gold: el test se realiza incubando 1 ml de sangre periférica anticoagulada con heparina en distintos pocillos que contienen suero salino como control negativo, fitohemaglutinina como control positivo y los distintos antígenos de *M. tuberculosis*. El periodo de incubación es de 16-24 horas a temperatura de 37 °C tras las cuales se determina la concentración de INF-γ por ELISA[16].
2. T-SPOT.TB: este test se basa en el mismo principio que el anterior y se realiza de forma similar, salvo que no utiliza sangre total, sino que requiere la separación de células mononucleares para su estimulación, y la concentración de INF-γ se determina por ELISPOT en lugar de ELISA. Este test es más laborioso que el anterior y requiere más sangre y mayor tiempo de preparación[17].

A la hora de interpretar los resultados de estos test podemos tener un resultado positivo (elevada producción de INF-γ), negativo o indeterminado.

Ofrecen una serie de ventajas importantes con respecto a la prueba de la tuberculina: son más reproducibles, menos subjetivos en cuanto a su interpretación, no presentan reacción cruzada con la BCG, no precisan una segunda visita para realizar su lectura, no producen efecto *booster* y su resultado está disponible mucho antes. Además, han demostrado tener una mayor especificidad que la prueba de la tuberculina, probablemente por disminuir los falsos positivos producidos por la BCG. En cuanto a sensibilidad, existen cifras muy dispares dependiendo de los estudios, si bien, parece que es muy similar a la de la prueba de la tuberculina[18]. Sus inconvenientes son que resultan más caros (aunque hay estudios que indican que a la larga reducen gastos con respecto a la prueba de la tuberculina)[19,20] y requieren un laboratorio con personal adiestrado para su realización.

Las normas para la utilización de estos test son distintas según los países. En EE.UU., las guías indican que se pueden emplear en los casos en que esté indicada la prueba de la tuberculina[21], mientras que las guías inglesas indican su utilización en caso de prueba de tuberculina positiva con vistas a descartar un falso positivo[22]. En nuestro país no hay ningún protocolo sobre su utilización en el momento de escribir este texto.

Es posible que se requieran más estudios para poder indicar su utilización de forma rutinaria en el diagnóstico de la infección tuberculosa e incluso en el de la enfermedad, donde también se tienen puestas muchas esperanzas en estos test.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Estudio de Contactos de la UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos de los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-6.
2. Groups at Risk. Global tuberculosis programme. WHO Report on the tuberculosis epidemic. Ginebra: WHO; 1996.
3. Iseman MD, Bentz RR, Fraser RI, Locks MO, Ostrow JH, Sewell EM. Guidelines for the investigation and management of tuberculosis contacts. Am Rev Respir Dis 1976; 114: 459-63.
4. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2002; 38 (9): 441-51.
5. Ruiz Manzano J, Parra O, Roig J, Manterola J, Abad J, Morera J. Detección temprana de la tuberculosis mediante el estudio de contactos. Med Clin (Barc) 1989; 92: 561-3.
6. Vidal R, Miravitlles M, Caylá J, Torrella M, Martín N, De Gracia J. Estudio del contagio de 3.071 contactos familiares de enfermos con TB. Med Clin (Barc) 1997; 108: 361-5.
7. ATS. Torgeted tuberculin testing and treatment of latent TB infection. Am Respir Crit Care Med 2000; 161: S221-47.
8. Joint Tuberculosis Commite of the British Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. Recommendations 1998. Thorax 1998; 53: 536-48.
9. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update software.
10. Rose DN. Short-course prophylaxis against tuberculosis in HIV-infected persons: a decision and cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 1998; 129: 779-86.
11. Wilkinson D. Drugs for preventing tuberculosis in HIV infected persons (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
12. International Union Against Tuberculosis Commitee on Prophylaxis. 1982. Efficacy of various durations of isoniazid therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull. WHO 1982; 60: 555-64.

13, Caminero Luna JA. El tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) en el control de la TB. Enf Emerg 2000; 3: 145-7.

14. Jasmer RM, Snyder DC, Chin DP, Hopewell PC, Cuthbert SS, Paz EA et al. Twelve months of isoniazid compared with four months of isoniazid and rifampin for persons with radiographic evidence of previous tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1648-52.

15. CDC. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. MMWR 2001; 50: 733-5.

16. Cellestis. QuantiFERON-TB Gold in Tube: Technical Information. http://www.cellestis.com/IRM/content/aust/qtf-products_tbgoldintube_techinfo.html

17. T-SPOT-TB 8 An aid in the diagnosis of tuberculosis infection. http://www.oxfordimmunotec.com/na/downloads/TSPOT_TB_8_Well_UK_PI.pdf

18, Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. Ann Intern Med 2007; 146: 340-54.

19. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimization of screening for latent tuberculosis in close contacts. Eur Respir J 2006; 28: 35-44.

20. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct cost of three models for the screening of latent tuberculosis infection. Eur Respir J 2006; 28: 45-50.

21. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR 2005; 54 (RR-15): 49-55.

22. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guideline 33. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), England. March 2006.

46

Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento

J. Calvo Bonachera, M.S. Bernal Rosique, J.F. Medina Gallardo

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) constituye en la actualidad en nuestro medio un problema sanitario de primer orden. Asistimos a un incremento en su incidencia y a la aparición cada vez más frecuente de cepas resistentes y multirresistentes. Los datos de incidencia y morbi-mortalidad a nivel mundial de la TBC han hecho que la OMS haya hecho de esta enfermedad una de sus prioridades sanitarias. Aunque las bases fundamentales del diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad han variado poco en los últimos años, estamos asistiendo a la irrupción de nuevas técnicas diagnósticas que, en los próximos años, pueden mejorar el manejo de esta enfermedad. Las técnicas de diagnóstico *in vitro* de infección tuberculosa usando interferón gamma prometen complementar y mejorar algunas de las limitaciones que presenta la clásica prueba de la tuberculina. Frente al problema de las resistencias y multirresistencias se dispone ya de métodos de detección rápida de resistencias a isoniazida y rifampicina usando técnicas moleculares que permiten orientar de forma precoz el tratamiento. Por otra parte, se están ensayando nuevos tratamientos que probablemente permitan mejorar el arsenal terapéutico actualmente disponible. Todos estos avances en el diagnóstico y el tratamiento abren nuevas perspectivas para esta vieja enfermedad.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Concepto de infección y enfermedad tuberculosa

La **infección tuberculosa** es el resultado del contacto de *Mycobacterium tuberculosis* con un determinado individuo, dando lugar en su organismo a una respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada. Este estado de sensibilización se diagnostica mediante la prueba de la tuberculina (PT). Las personas sólo infectadas no presentan ni síntomas, ni signos ni hallazgos radiológicos que sugieran enfermedad activa. Un 10-15% de estos individuos tienen riesgo de desarrollar enfermedad a lo largo de su vida (infección tuberculosa latente).

La **enfermedad tuberculosa** se caracteriza por la presencia de síntomas, signos y hallazgos radiológicos que sugieren enfermedad activa. Los síntomas, signos y hallazgos radiológicos dependerán de la localización de la enfermedad. Nos vamos a referir en el presente capítulo exclusivamente a la localización pulmonar.

Diagnóstico de infección tuberculosa

Prueba de la tuberculina

El diagnóstico de infección tuberculosa se basa en el resultado de la prueba de la tuberculina[1].

Tabla I. Indicaciones de la prueba de la tuberculina

- Pacientes con sospecha clínica y/o radiológica de tuberculosis
- Convivientes y contactos de enfermos con tuberculosis
- Grupos de riesgo enfermedad TBC: infectados por VIH, alcohólicos, drogadictos vía parenteral, enfermos de silicosis, diabetes, neoplasia, insuficiencia renal crónica, inmunodeprimidos, gastrectomizados, tratamientos con Ac. monoclonales anti TNF-α
- Personas en riesgo de contraer y diseminar TBC: personal sanitario, personal de prisiones, maestros, personal de guarderías, asilados, albergues, reclusos y programas de toxicomanías
- Estudios epidemiológicos y control de programas antituberculosos

Esta prueba pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a proteínas del bacilo tuberculoso adquirida por un contacto previo con el mismo. La vacunación previa (BCG) o el contacto previo con micobacterias ambientales puede positivizar la PT. La PT está indicada en todas las situaciones en las que interesa confirmar o descartar infección tuberculosa (Tabla I).

La PT positiva no es sinónimo de enfermedad tuberculosa, sólo indica contacto previo con el bacilo tuberculoso.

La PT se realiza, según la técnica de Mantoux, por administración intradérmica en cara anterior del antebrazo de 2 unidades de tuberculina PPD RT-23. La lectura se hace a las 48 y 72 horas, midiendo sólo la induración, no el eritema, y expresando el resultado en mm de induración, medida en el eje transversal del antebrazo.

Interpretación de la prueba de la tuberculina

Se considera una PT positiva cuando se mide una induración igual o mayor de 5 mm. En pacientes vacunados con BCG se considera positiva una induración mayor a 15 mm. Induraciones de 5-14 mm en pacientes vacunados con BCG pueden tener origen vacunal y deben ser valoradas individualmente.

Tabla II. Falsos negativos de la prueba de la tuberculina

Causas relacionadas con la persona a la que se realiza la prueba (anergia tuberculínica)

- Infecciones
  - Víricas: VIH, sarampión, varicela, parotiditis
  - Bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, varicela, formas graves de TBC
  - Fúngicas: blastomicosis
- Vacunaciones con virus vivos: sarampión, parotiditis, varicela, polio
- Insuficiencia renal crónica
- Desnutrición grave
- Enfermedad de órganos linfoides
- Sarcoidosis
- Corticoterapia y otros tratamientos inmunosupresores
- Edad avanzada
- Situaciones de estrés: cirugía, quemados...

Causas relacionadas con la técnica de la prueba

- Tuberculina empleada inadecuada: mala conservación, exposición a la luz o el calor
- Método de administración: inyección subcutánea o demasiado superficial, cantidad de tuberculina insuficiente
- Lectura del resultado: inexperiencia, error en la lectura o en su registro

Al interpretar la PT tendremos que tener en cuenta que determinadas situaciones de anergia tuberculínica o debilitación de la sensibilización a tuberculina pueden dar lugar a falsos negativos (Tabla II). Por otra parte, hay que tener también en cuenta que tras la infección por *M. tuberculosis* han de transcurrir de 2 a 12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados hayan pasado a la sangre y puedan reconocer la tuberculina depositada en la dermis. Durante este tiempo (periodo ventana), aunque exista infección, no se obtiene respuesta a la PT.

Si por ausencia de infección micobacteriana y/o vacunación BCG previas no existe hipersensibilidad tuberculínica, la realización de repetidos Mantoux no induce sensibilidad a la tuberculina. Sin embargo, la tuberculina ejerce un estimulo o empuje (**efecto *booster***) sobre la sensibilidad tubercu-

Tabla III. Detección del efecto *booster* de la tuberculina

	Primer Mantoux < 5 mm		
	Vacunados con BCG y no vacunados mayores de 65 años		
	Segundo Mantoux a los 7-10 días (2º escalón)		
Mantoux < 5 mm negativo	Mantoux ≥ a 5 mm		
	Vacunados con BCG		**No vacunados BCG**
	Mantoux 5-14 mm Mantoux positivo (de origen vacunal)	Mantoux > 15 mm Mantoux positivo (infección tuberculosa natural)	Mantoux positivo (infección tuberculosa natural)

línica preexistente, de manera que posteriores PT positivas pueden interpretarse erróneamente como conversión tuberculínica.

Por tanto, el efecto *booster* consiste en la positivización de la PT previamente negativa por efecto empuje de la tuberculina en pacientes vacunados o con sensibilidad disminuida a la tuberculina[2].

Para detectar el efecto *booster* se realiza una segunda PT a los 7-10 días de la PT que resultó negativa (prueba de 2º escalón). Está PT de 2º escalón está indicada en pacientes con sensibilidad tuberculínica debilitada (mayores de 65 años) y pacientes vacunados. El resultado de esta segunda PT será el que se tome como definitivo.

En resumen, cuando el resultado del Mantoux sea negativo, excluidas las situaciones de anergia, se debería sospechar que puede ser por debilitamiento y no por ausencia de infección en pacientes con antecedentes de vacuna BCB o mayores de 65 años, estando indicado realizar una PT de 2º escalón, que se interpretará de acuerdo con la Tabla III.

La conversión tuberculínica consiste en la detección de un resultado de PT positivo en una persona con respuesta negativa previa a la tuberculina, con una variación entre ambas mayor de 6 mm, o 15 mm en vacunados con BCG, en un período menor de 2 años. Supone infección reciente por TBC, descartando previamente efecto *booster*.

La interpretación de la PT dependerá, por tanto, de la vacunación previa o no BCG y contacto previo reciente con pacientes TBC. La PT no permite distinguir entre infección y enfermedad porque en ambos casos es positiva.

Diagnóstico *in vitro* de la infección tuberculosa

En los últimos años se han desarrollado técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Se han desarrollado dos tipos de técnicas: unas se basan en la detección del interferón gamma (IFN-γ) liberado como respuesta a la estimulación *in vitro* con antígenos específicos de *M. tuberculosis* de células T sensibilizadas de sangre periférica (QuantiFERON) y otras miden células mononucleares en sangre periféricas productoras de IFN-γ (T-SPOT.TB). Ambas técnicas muestran una sensibilidad similar o mayor a la PT y una especificidad mayor a PT en pacientes previamente vacunados de TBC[3,4]. Estas técnicas permiten discriminar a los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los que han sido vacunados con la vacuna antituberculosa y de los expuestos a otras micobacterias. Permiten igualmente detectar los falsos negativos por situaciones de anergia. Tienen la ventaja también de que pueden repetirse inmediatamente sin que produzcan efecto refuerzo.

Estas técnicas presentan también ventajas adicionales respecto a la PT convencional ya que evitan la subjetividad de la interpretación, son más rápidas, pueden repetirse y son de fácil estandarización en el laboratorio. Tienen el inconveniente de su mayor coste económico, por lo que se precisan más estudios para valorar su eficiencia. Puede tener utilidad usadas de forma combinada con la tuberculina en situaciones concretas.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El diagnóstico de la enfermedad tuberculosa es microbiológico. Requiere el aislamiento y cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) en muestras biológicas. El contexto clínico y los hallazgos radiológicos y analíticos pueden hacer sospechar el diagnóstico y poner en marcha los procedimientos para la obtención de muestras adecuadas para el diagnóstico bacteriológico.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales de la tuberculosis pulmonar son insidiosos y poco expresivos en la mayor parte de los casos, lo que puede llevar a demoras diagnósticas de varios meses. La demora media de diagnóstico de TBC es de unos tres meses en nuestro medio, considerándose que la demora aceptable para el diagnóstico de la TBC pulmonar no debe ser superior a 3 semanas. El retraso en el diagnóstico provoca aumento de la morbilidad y las secuelas así como aumento de la posibilidad de contagio a otras personas. No hay síntomas ni signos patognomónicos de TBC pulmonar que permitan diferenciarla de otras enfermedades broncopulmonares. Los síntomas de enfermedad tuberculosa pueden ser agudos, subagudos o crónicos. Por otra parte, se trata de síntomas inespecíficos tales como pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia, anorexia y fiebre o febrícula de evolución más o menos prolongada. Más orientativos pueden resultar síntomas respiratorios como tos, expectoración mucopurulenta o hemoptoica, hemoptisis, disnea o dolor torácico. En pacientes adultos con síntomas respiratorios persistentes como tos o expectoración de más de 15 días de evolución que no mejora con tratamiento o síndrome constitucional de origen no filiado es necesario descartar TBC pulmonar.

La primoinfección TBC pulmonar, propia de niños, suele ser asintomática o dar síntomas inespecíficos.

La TBC pulmonar del adulto suele tener un curso subagudo con tos, expectoración, cuadro constitucional, aunque a veces puede presentarse como un cuadro de inicio agudo, recordando una neumonía bacteriana. La localización pleural tiene también un curso lento de dolor torácico, disnea y síntomas generales asociados. Se deben buscar síntomas de las localizaciones extrapulmonares (disfonía, dolor óseo, cefalea...). En pacientes con TBC y SIDA predominan los síntomas generales.

En pacientes con sospecha de TBC la exploración física debe ser sistemática. Se deben explorar adenopatías en territorios accesibles y lesiones cutáneas sugestivas de TBC tales como el eritema nodoso. Se deben buscar signos característicos de localizaciones extrapulmonares.

Analítica

No hay ningún dato analítico que se asocie específicamente a TBC. Los pacientes con enfermedad tuberculosa suelen presentar VSG elevada. En casos de larga evolución podemos encontrar hipoproteinemia y anemia de trastornos crónicos. En las formas agudas febriles puede haber leucocitosis neutrófila y linfocitosis en las formas subagudas o crónicas. Se puede observar a veces discreto aumento de enzimas hepáticas que suele estar asociado a síndrome tóxico. Algunas formas graves de TBC pueden cursar con hiponatremia por secreción inadecuada de ADH.

Manifestaciones radiológicas

No hay ningún signo ni patrón radiológico patognomónico de TBC. Las imágenes radiológicas pueden sugerir el diagnóstico de TBC pero no establecerlo por sí mismas. Tampoco el pronóstico y la respuesta al tratamiento se pueden valorar decisivamente por la evolución radiológica ya que la regresión de las lesiones puede durar varios meses. La radiología de tórax en el diagnóstico de TBC es una técnica muy sensible pero poco especifica. Algunas formas de TBC primaria y en pacientes VIH severamente inmunodeprimidos pueden tener radiografía de tórax normal. El espectro de manifestaciones radiológicas de la TBC pulmonar es muy amplio aunque pueden reconocerse patrones radiológicos concretos relacionados con la forma clínica de presentación[5].

Primoinfección TBC

Es la forma de presentación en niños y adolescentes. Radiológicamente se caracteriza por la

presencia de pequeños infiltrados alveolares (complejo primario) asociados, en la mayoría de los casos, a adenopatías hiliares o muestran sólo adenopatías hiliares sin afectación parenquimatosa.

TBC pulmonar del adulto (secundaria)

Se caracteriza por la afectación predominante en lóbulos superiores. Son características las lesiones cavitadas en lóbulos superiores, infiltrados cavitados, patrón de diseminación broncógena e imágenes nodulares satélites. La presentación radiológica puede ser a veces como condensación parenquimatosa difícil de distinguir de una neumonía bacteriana de otra etiología. En pacientes VIH o diabéticos es más frecuente la afectación en lóbulos inferiores.

Tuberculosis miliar

Puede ser una manifestación de enfermedad primaria o postprimaria. El patrón radiológico típico se caracteriza por múltiples nódulos finos de tamaño inferior a 3 mm, predominando en lóbulos inferiores.

TBC en pacientes VIH

En pacientes poco inmunodeprimidos las manifestaciones son similares a las de la TBC postprimaria. En caso de inmunosupresión severa predomina la afectación ganglionar y la diseminación hematógena.

Prueba de la tuberculina

La realización de la prueba de la tuberculina en caso de sospecha de enfermedad TBC tiene interés para conocer la existencia de contacto previo con *M. tuberculosis*. Su negatividad no excluye enfermedad tuberculosa y su positividad no equivale a enfermedad tuberculosa. En niños una PT positiva puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de TBC ya que, en un contexto clínico adecuado, una PT positiva hace muy probable la presencia de enfermedad tuberculosa. En grupos de alto riesgo de padecer TBC (infectados VIH, silicóticos, pacientes con enfermedades o fármacos inmunosupresores...) la PT positiva tiene también un valor predictivo positivo alto (alta probabilidad de que un sujeto con Mantoux positivo padezca una TBC activa).

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico de enfermedad tuberculosa se establece en tres etapas sucesivas: 1) Demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) mediante tinciones específicas. 2) El aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo puro y posterior identificación de especie. 3) En determinados casos, estudio de sensibilidad *in vitro* a fármacos antituberculosos.

En relación a las micobacterias hay que tener en cuenta dos cosas: 1) Las micobacterias requieren tinciones específicas para su identificación debido a la alta cantidad de lípidos de pared que poseen. 2) Son de crecimiento lento, por lo que los cultivos en medios sólidos deben incubarse durante 8 semanas.

La sospecha diagnóstica de TBC de localización pulmonar establecida mediante los datos clínicos y radiológicos obliga a la obtención de muestras respiratorias adecuadas para obtener el diagnóstico microbiológico. La muestra más fácil, accesible y rentable es el esputo. Deben recogerse, siempre que sea posible, muestras de esputo antes de iniciar el tratamiento. La recogida de muestras de esputo debe hacerse según procedimientos estandarizados que garanticen la idoneidad de las mismas. Dado que la liberación de bacilos no es continua y que se requieren cantidades de gérmenes por encima de 10.000/ml de muestra, se recomienda la obtención de tres muestras seriadas en días sucesivos. En pacientes que no pueden expectorar está indicada la obtención de esputo inducido. En caso de no poder obtener muestra válida de esputo está indicada la realización de broncoscopia para estudio microbiológico de broncoaspirado, lavado bronquioalveolar y biopsias bronquiales y transbronquiales. Si hay adenopatías accesibles se debe obtener material por aspiración para tinción y cultivo de micobacterias y remitir biopsia para estudio histológico y bacteriológico. En caso de derrame pleural asociado se debe enviar muestra de líquido pleural y biopsias pleurales para examen directo y cultivo.

Todas las técnicas microbiológicas son muy específicas, pero su sensibilidad vendrá condicionada por la calidad y el procesamiento de la muestra recogida.

Tinción y examen microscópico

La baciloscopia mediante la técnica de Ziehl-Neelsen continúa siendo la base del diagnóstico y seguimiento de la TBC por ser una técnica sencilla, rápida, reproducible y de bajo coste, permitiendo detectar a los enfermos contagiosos. Para el diagnóstico microbiológico de micobacterias se utilizan tinciones especiales: la clásica tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes y la tinción de auramina. Ambas tinciones son igualmente eficaces y se basan en el mismo principio. La tinción de auramina es de más rápida realización. La demostración de BAAR en un examen microscópico sólo proporciona un dato diagnóstico de presunción, ya que la ácido-alcohol resistencia no es específica de *M. tuberculosis*. La no observación de BAAR tampoco descarta el diagnóstico. La tinción y examen directo es el procedimiento más fácil y rápido que se puede efectuar y puede proporcionar al clínico una confirmación preliminar del diagnóstico. Es un procedimiento con alta especificidad (superior al 95%) pero menor sensibilidad. La sensibilidad puede incrementarse mediante la concentración de la muestra.

Cultivo e identificación de micobacterias

Junto a la baciloscopia de esputo el cultivo es la otra técnica básica para el diagnóstico de TBC. Hay que tener en cuenta que: 1) El cultivo y aislamiento de MT da el diagnóstico de certeza. Es la técnica más rentable y sensible, sobre todo en las formas paucibacilares, en las que las baciloscopias pueden ser negativas. 2) Se precisa aislamiento previo en cultivo para posterior identificación de la especie. 3) La negativización de los cultivos es indicadora de curación.

Se dispone de distintos medios de cultivo: sólidos, líquidos radiométricos, líquidos no radiométricos y bifásicos.

Los medios sólidos son de más lento crecimiento, como el medio clásico de Lowenstein-Jensen, que precisa 8 semanas de incubación.

Los medios líquidos son más rápidos. Es recomendable cuantificar el número de colonias obtenidas por cultivo.

Métodos de cultivo líquido radiométricos (BACTEC 12B): detectan automáticamente el crecimiento micobacteriano midiendo la cantidad de CO_2 producida por la metabolización de sustratos marcados con C14. En relación con los medios convencionales de cultivo estos métodos son más rápidos (15-20 días en la detección del crecimiento) y más sensibles. Requieren manejar sustancias radioactivas. Se están utilizando técnicas de fluorimetría que permiten obviar el inconveniente de trabajar con sustancias radioactivas.

Existen también métodos bifásicos (fase sólida y fase líquida) no radiométricos, más sensibles aunque algo más lentos que el sistema BACTEC.

Por último, se dispone de técnicas de hemocultivo para micobacterias de gran utilidad en pacientes que presentan formas diseminadas de TBC. Las técnicas más eficaces son la de lisis-centrifugación y técnicas radiométricas. Su uso está indicado en pacientes VIH severamente inmunodeprimidos y en el estudio de fiebre de origen desconocido.

Actualmente la utilización combinada de un medio sólido y un medio líquido se considera lo más adecuado para obtener una mayor sensibilidad y rapidez.

La identificación de las cepas de *M. tuberculosis* puede realizarse mediante pruebas bioquímicas sencillas aunque lentas. Como la identificación es lenta y laboriosa, se dispone de otras técnicas como sondas de ADN específicas, secuenciación de ácidos nucleicos, hibridación reversa y cromatografía que permiten diferenciar las distintas especies de micobacterias.

Nuevas técnicas de diagnóstico: amplificación génica de ADN o ARN

Estas técnicas que generan millones de copias de ácido nucleico específico del complejo *M. tuberculosis* permiten establecer diagnósticos rápidos.

La sensibilidad y especificidad cuando la tinción de Ziehl-Neelsen es positiva son cercanas al 100%. En muestras con tinción de Ziehl-Neelsen negativa la sensibilidad oscila entre el 50 y el 80%. Se pueden dar entre 1 y 5% de falsos positivos. La utilización de estas técnicas debe reservarse para casos especiales. Estas técnicas se realizan en muestras directas y permiten obtener el resultado en pocas horas[6,7].

Estudios de sensibilidad *in vitro* (antibiograma)

Se dispone de distintos métodos sólidos y líquidos, radiométricos y no radiométricos, para el estudio de la sensibilidad *in vitro*. Los medios líquidos son más rápidos.

Las pruebas de susceptibilidad a fármacos están bien estandarizadas para fármacos de primera línea, especialmente para isoniazida y rifampicina. Para fármacos de segunda línea las pruebas no están completamente estandarizadas y los resultados son menos fiables.

Es obligatorio realizar antibiograma en TBC grave con compromiso vital, enfermos con fracaso terapéutico, exposición a un caso índice resistente e inmigrantes procedentes de países con alta incidencia de resistencia primaria y es aconsejable en pacientes con recidiva y tratamiento previo. En la actualidad se recomienda la realización sistemática de test de sensibilidad a drogas de primera línea en las muestras basales positivas de todo paciente con TBC, repitiéndose a los tres meses si persiste cultivo positivo.

Recientemente se han introducido pruebas de detección rápida de resistencias a rifampicina e isoniazida basadas en técnicas de biología molecular. Estas técnicas usan muestra directa y aporta el resultado en pocas horas[8].

Diagnóstico anatomopatológico

Estudio histológico de muestras obtenidas por punción-aspiración con aguja fina y biopsia. Es especialmente útil en las formas de TBC extrapulmonar. Los hallazgos característicos de TBC son los granulomas caseificantes, aunque debe confirmarse con cultivo microbiológico.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Tratamiento estándar

El tratamiento de la enfermedad tuberculosa tiene como premisas fundamentales, desde el punto de vista bacteriológico, las siguientes:

1. Es preciso asociar varios fármacos para prevenir la aparición de resistencias. Toda monoterapia real o encubierta llevará ineludiblemente al fracaso y a la selección de resistencias.
2. El tratamiento tiene que ser prolongado para evitar la recidiva, en base a las distintas velocidades de crecimiento de las poblaciones bacilares coexistentes.
3. La mala cumplimentación o el abandono del tratamiento favorece la aparición de resistencias.

Los fármacos para el tratamiento de la tuberculosis se clasifican en dos grupos en función de su eficacia, potencia y efectos tóxicos:

- **Fármacos de primera línea:** de elección para el tratamiento de casos iniciales.
  - Bactericidas: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y estreptomicina (S).
  - Bacteriostáticos: etambutol (E).
- **Fármacos de segunda línea:** son menos activos y con más efectos secundarios. Se usan para las formas de TBC resistentes a los de primera línea o en situaciones clínicas especiales. Algunos son difíciles de conseguir y sólo deben ser manejados por personas expertas en tratamiento y retratamiento de TBC.

Fármacos de 2ª línea: protionamida, etionamida, capreomicina, kanamicina, amikacina, ácido paraaminosalicílico (PAS), cicloserina, rifabutina, claritromicina, rifapentina, ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

En España la tasa de resistencias primarias a isoniazida se asume que está por debajo del 5%, aunque puede variar de una región a otra, por lo que se recomienda, de entrada, un esquema de tratamiento de seis meses de duración, los dos primeros meses con tres o cuatro fármacos (fase de inducción) y posteriormente 4 meses más con dos fármacos (fase de consolidación). En la fase de

Tabla IV. Fármacos de primera elección en el tratamiento de la TBC

Fármaco	Dosis diaria	2 dosis/semana	Efectos secundarios	Control
Isoniazida (Cemidon®)	5 mg/kg Máximo 300 mg/día	15 mg/kg Máximo 900 mg	Neuritis, hepatitis, hipersensibilidad	GOT, GPT
Rifampicina (Rifaldin® o Rimactan®)	10 mg/kg Máximo 600 mg/día	10 mg/kg Máximo 600 mg	Hepatitis, reacción febril, púrpura	GOT, GPT
Pirazinamida (Pirazinamida Prodes® 250)	< 50 kg: 1,5 g 51-74 kg: 2 g > 75 kg: 2,5 g	< 50 kg: 2,5 g 51-74 kg: 3 g > 75 kg: 3,5 g	Hiperuricemia Hepatotoxicidad	Ácido úrico, GOT, GPT
Etambutol (Myambutol® 400)	25 mg/kg 2 meses y después 15 mg/kg Máximo 2,5 g/día	50 mg/kg Máximo 3 g/día	Neuritis óptica, rash cutáneo	Agudeza visual, colores
Estreptomicina	15 mg/kg Máximo 1 g/día	25-30 mg/kg Máximo 1 g	Lesión VIII par	Función vestibular, audiometría, urea, creatinina

inducción usamos una asociación de fármacos con acción bactericida, eliminando rápidamente un gran número de bacilos de multiplicación rápida. En la fase de consolidación usamos fármacos con poder esterilizante para eliminar los bacilos de crecimiento lento e intermitente.

La pauta de tratamiento recomendada actualmente en nuestro país para casos iniciales de TBC pulmonar consiste en la asociación de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante los dos primeros meses (2HRZE) y posteriormente continuación con isoniazida y rifampicina durante cuatro meses más (4HR) hasta completar seis meses de tratamiento[9]. La indicación de añadir etambutol a todos los pacientes se ha establecido para cubrir la posibilidad de resistencia primaria elevada a isoniazida. El etambutol puede eliminarse del tratamiento cuando se reciba antibiograma que muestre sensibilidad a los fármacos de primera línea.

Esta pauta de tratamiento de seis meses tiene alto poder bactericida y esterilizante, presenta escaso número de recidivas (inferior al 1-2%), tiene pocos efectos secundarios y es más económica que el régimen estándar de 9 meses.

Las dosis de los quimioterápicos utilizados deberán ser ajustadas para el peso del paciente, se administraran diariamente, de una sola vez, por la mañana y en ayunas. Habrá que tener en cuenta las frecuentes interacciones de los fármacos antituberculosos con otros fármacos.

Es recomendable el uso de preparados que combinan dosis fijas de H, R, Z y E y dosis fijas de H y R porque mejoran el cumplimiento terapéutico y evitan la monoterapia.

En grupos de población con una alta incidencia de incumplidores (indigentes, alcohólicos, drogodependientes, presos) o situaciones con abandonos previos del tratamiento, es recomendable el tratamiento directamente observado con pautas intermitentes administrando los fármacos dos o tres veces por semana o el ingreso hospitalario para garantizar el cumplimiento.

La dosificación, efectos secundarios y controles de los fármacos antituberculosos de primera línea se muestran en la Tabla IV.

Antes de iniciar el tratamiento para TBC debemos clasificar al paciente dentro de alguna de las siguientes situaciones:

- **Caso inicial:** nunca ha recibido tratamiento o lo ha realizado de forma correcta durante menos de un mes. Tratamiento con pauta estándar.
- **Abandono:** interrupción del tratamiento por un período superior a siete días en la fase de inducción, o un mes en la fase de consolidación. En caso de abandono se deben realizar nuevos

cultivos: 1) si son positivos, se debe reiniciar el tratamiento con la misma pauta; 2) si son negativos, se debe acabar el tratamiento anterior; 3) si ha pasado más de un año desde el abandono del tratamiento y los cultivos son negativos, se debe realizar seguimiento bacteriológico durante un año más, sin tratamiento, reiniciándolo si algún cultivo es positivo.

- **Recaída:** aparecen dos o más cultivos positivos consecutivos en un paciente que había completado el esquema terapéutico establecida y dado de alta por curación. Cuando el paciente ha realizado correctamente el tratamiento no suele haber resistencias y puede reinstaurarse la misma pauta de tratamiento previa con una duración más prolongada (9-12 meses). Si el tratamiento fue irregular debe instaurarse un retratamiento con fármacos nuevos hasta tener los resultados del antibiograma.
- **Fracaso terapéutico:** cultivos positivos hasta el cuarto mes sin descenso significativo del número de colonias, o bien cuando aparecen dos cultivos positivos, tras dos cultivos negativos consecutivos, con número creciente de colonias. Supone resistencia a los fármacos empleados.

Tratamiento con pautas no estándar

Las pautas no estándar son aquellas que contienen una combinación de fármacos distinta a la indicada para los tratamientos iniciales. Las pautas no estándar se caracterizan por tener una duración superior a los seis meses (entre 9 y 24 meses), prolongar más de dos meses la toma de piracinamida, etambutol o estreptomicina en la fase inicial e incluir en la mayoría de las ocasiones fármacos de segunda línea.

Usaremos pautas no estándar en las siguientes situaciones: 1) Intolerancia, toxicidad, interacciones o contraindicación de algunos de los fármacos de la pauta estándar. 2) Resistencias

Pautas no estándar por intolerancia, toxicidad o contraindicación

En caso de intolerancia o contraindicación de alguno de los fármacos antituberculosos de primera línea existen pautas alternativas:

- Si no se puede usar la isoniazida: 2 meses etambutol, pirazinamida y rifampicina (2 EZR) + 10 meses etambutol y rifampicina (10 ER).
- Si no se puede utilizar rifampicina: 2 meses etambutol, pirazinamida e isoniazida (2 EZH) + 10 meses etambutol e isoniazida (10 EH).
- Si no se puede utilizar la pirazinamida: 2 meses etambutol, rifampicina e isoniazida (2 ERH) + 7 meses isoniazida y rifampicina (7 HR), o bien 2 meses estreptomicina, rifampicina e isoniazida (2 SRH) + 7 meses isoniazida y rifampicina (7 HR).

Pautas no estándar por resistencias. El problema de las resistencias

Las resistencias a fármacos antituberculosos de primera línea suponen ya un problema a nivel mundial. La OMS en su informe de 2008 estima una resistencia global a rifampicina e isoniazida del 5,8%, con amplias variaciones de unos países a otros. A este problema se añade la presencia cada vez más frecuente en algunos países de cepas con resistencia extendida a fármacos de primera línea y segunda línea (cepas con resistencia extrema). Los pacientes con cepas multirresistentes y sobre todo con cepas de extrema resistencia son de difícil manejo y pronóstico incierto, sobre todo si asocian alguna enfermedad inmunosupresora, como el SIDA. El fenómeno de la globalización ha dado lugar a la presencia de estas cepas multirresistentes en nuestro medio. Esta situación ha llevado a desarrollar nuevas técnicas de laboratorio para diagnóstico rápido de resistencias a rifampicina e isoniazida con buena sensibilidad y especificidad para rifampicina y menor especificidad para isoniazida. El método que se ha propuesto como de referencia es el de la nitrato reductasa[10]. Por otra parte, las resistencias también afectan al tratamiento ya que incrementan de forma importante su duración y coste, incrementando igualmente su toxicidad.

Por tanto, la presencia de cepas resistentes a los antituberculosos de primera línea obligará también a modificar la pauta estándar de tratamiento. Existen dos tipos de resistencias a los fármacos antituberculosos: 1) Resistencia primaria: es aquella que presentan pacientes que nunca han recibido

Tabla V. Situaciones con mayor grado de sospecha de resistencias

- Fracasos terapéuticos
- Inmigrantes procedentes de países con altas tasas de resistencias
- Recaídas
- Contactos íntimos de un paciente con TBC resistente
- Infectados por el VIH

tratamiento antituberculoso previo. 2) Resistencia secundaria o adquirida: se adquiere por la utilización inadecuada de los fármacos antituberculosos, con selección de cepas resistentes.

Determinadas situaciones (Tabla V) se asocian a mayor grado de sospecha de cepas resistentes.

En nuestro medio, para estudio de resistencias se deben solicitar pruebas para identificación y detección rápida de mutaciones asociadas a resistencia a isoniazida y rifampicina en aquellos centros en los que esté disponible como primer escalón para diagnóstico de resistencias. Estas pruebas se pueden realizar a partir de muestra directa (baciloscopia positiva) o a partir de cultivo positivo en medio líquido.

Además de lo anterior se solicitará antibiograma convencional para los fármacos tuberculostáticos de primera línea en todos los casos sobre cultivo positivo en medio líquido. En caso de sospecha de multirresistencia o resistencia extrema se debe solicitar antibiograma ampliado para fármacos de segunda línea.

El tratamiento inicial se deberá modificar en enfermos que puedan haber desarrollado resistencias por monoterapia previa con R o Z superior a 15 días u otros tipos de administración incorrecta de la quimioterapia que permita la aparición de resistencias secundarias.

Hablamos de **retratamiento** cuando usamos pautas no estándar en pacientes que cumplan criterios de fracaso terapéutico o tras una recidiva con bacilos resistentes a algún fármaco de primera línea. El retratamiento se realizará con tres fármacos nunca administrados previamente a los que se puede añadir uno o más de los "dudosos" antes administrados hasta recibir las pruebas de sensibilidad. El retratamiento debe realizarse en centros especializados y por personal especializado, ya que se tienen que utilizar fármacos de segundo nivel, con menor actividad antibacilar y mayor toxicidad[11,12].

Tratamiento antituberculoso en situaciones especiales

- **Embarazo y lactancia:** es aconsejable evitar el embarazo durante el tratamiento. Se puede usar la pauta habitual de tratamiento. Está contraindicada la estreptomicina. La lactancia materna no está contraindicada durante el tratamiento. Se recomienda administrar un suplemento de piridoxina a las embarazadas que reciben H.
- **Silicosis:** en pacientes con silico-tuberculosis se recomienda un tratamiento más prolongado, administrando RHZ durante 2 meses y continuar con RH durante 8 a 12 meses más.
- **Insuficiencia renal:** la R puede administrarse a su dosis habitual en la insuficiencia renal ya que su eliminación es fundamentalmente biliar. La H puede usarse también a su dosis habitual. La dosis de pirazinamida debe reducirse en casos de insuficiencia renal severa (20 mg/kg/día). La mayoría de los fármacos antituberculosos de primera línea son dializables, por lo que en pacientes en hemodiálisis debe darse la medicación antituberculosa después de la diálisis. Deben evitarse estreptomicina y etambutol porque se eliminan por vía renal.
- **Pacientes VIH+ o inmunodeprimidos:** se recomiendan pautas más largas de tratamiento: 2 meses HRZE y 7 meses HR. Requieren un seguimiento más estrecho por mayor número de resistencias, recaídas, efectos adversos e interacciones medicamentosas. La rifampicina presenta interacción farmacológica con inhibidores de proteasa y con algún inhibidor de transcriptasa inversa. Se recomienda iniciar primero el tratamiento de TBC con pauta estándar y posteriormente tratamiento antirretroviral si la situación clínica del paciente lo permite. Si no es posible usar rifampicina se puede sustituir por rifabutina.

- **Hepatopatías:** se puede usar la pauta estándar de 6 meses, aunque la posible toxicidad hepática obliga a controles semanales las dos primeras semanas y bisemanales los dos meses siguientes. En hepatopatías con predominio de citolisis es conveniente renunciar a Z y H y, en casos de colestasis sin citolisis a la R.
- **Corticoides:** el tratamiento con corticoides sólo se debe valorar en tres situaciones: TBC meníngea, TBC miliar con estado tóxico y en la TBC pericárdica con el fin de disminuir el riesgo de pericarditis constrictiva.

Control y seguimiento del tratamiento antituberculoso

Siempre que sea posible se debe evitar la hospitalización de estos pacientes, indicando las medidas adecuadas de aislamiento respiratorio en el domicilio. Las pautas de tratamiento que contienen R y H logran a las tres semanas que la población bacilar quede reducida a un 1%, desapareciendo prácticamente la capacidad de contagio.

El ingreso hospitalario es necesario en: 1) complicaciones de la enfermedad (hemoptisis, neumotórax...). 2) Situaciones especiales o formas graves de tuberculosis: desnutrición, insuficiencia respiratoria, tuberculosis miliar... 3) Descompensación de enfermedades concomitantes. 4) Yatrogenia o intolerancia grave a fármacos. 5) Deficiente situación socioeconómica. 6) Sospecha de mala evolución y presencia de tuberculosis resistente

El ingreso hospitalario es recomendable en: 1) Dificultades diagnósticas. 2) Sospecha de mal cumplimiento. 3) Yatrogenia o intolerancia moderada a fármacos. 4) Fracaso terapéutico y retratamientos.

Antes de comenzar el tratamiento antituberculoso debemos realizar analítica completa con perfil hepático, renal, acido úrico, hemograma y serología para VIH. Se realizará historia clínica que recoja medicaciones concomitantes y defina la situación del paciente respecto al tratamiento (tratamiento inicial, retratamiento, abandono, recaída y fracaso terapéutico)

Se realizarán controles radiológicos sólo en el segundo y sexto meses de tratamiento, teniendo en cuenta que la mejoría radiológica es mucho más lenta que la mejoría clínica. Se deben realizar controles clínicos en el 2º, 4º y 6º meses de tratamiento, aprovechando la visita para comprobar evolución clínica, cumplimentación terapéutica y detectar y corregir errores de tratamiento y yatrogenia. Se realizará analítica con perfiles hepático, renal y ácido úrico en el 2º y 4º meses. En pacientes en los que se detecten alteraciones analíticas o con riesgos de yatrogenia (hepatópatas) se realizarán controles analíticos cada 15 días o cada mes.

El mejor método para el seguimiento de la respuesta al tratamiento es la evaluación bacteriológica. En todos los pacientes se deberán solicitar baciloscopias y cultivo de esputo al 2º, 4º y 6º meses del tratamiento. En la pauta de 6 meses, el 80% de los pacientes presentan cultivo negativo al final del 2º mes de tratamiento y prácticamente la totalidad al final del tercer mes. Cuando los cultivos siguen siendo positivos después de tres meses de tratamiento debe considerarse la posibilidad de fracaso terapéutico o resistencia al tratamiento, debiendo remitir al paciente a un centro de referencia con experiencia en el tratamiento de tuberculosis.

Efectos adversos más frecuentes de los fármacos antituberculosos y su manejo

Los efectos secundarios y la toxicidad de los fármacos y asociaciones que obligan a modificar el esquema terapéutico sólo se observan en el 3-5% de pacientes con pautas cortas. La toxicidad más frecuente es la hepatotoxicidad, que puede ser producida tanto por la H y R como por la Z.

Las toxicidades leves son relativamente frecuentes y no requieren la retirada de la medicación. Las formas graves obligan a retirar fármacos o modificar el esquema de tratamiento.

Hepatotoxicidad

Es la más frecuente y potencialmente grave. Si predomina el patrón de citolisis los fármacos responsables suelen ser la H y/o la Z, mientras que si predomina la colestasis hay que pensar en la R.

En pacientes asintomáticos con aumento de las transaminasas por debajo de 5 veces y/o aumento de la fosfatasa alcalina inferior de 3 veces

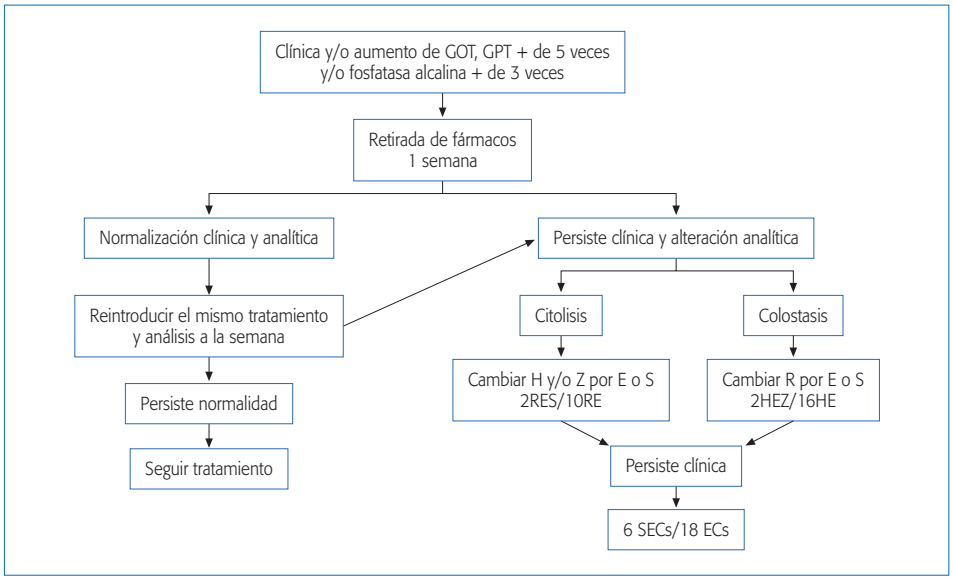

Figura 1. Manejo de hepatotoxicidad. H: isoniazida; R: rifampicina; P: piracinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; Cs: cicloserina.

los valores de referencia, no se modificará el tratamiento, realizándose controles analíticos semanales y control de síntomas clínicos.

En pacientes con síntomas de hepatitis o aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina superior a 3 y 5 veces, respectivamente, se suprimirá toda la medicación durante una semana y, si persiste la alteración analítica, comenzaremos a sustituir fármacos según predominio de alteración citolítica o colostásica. En caso de citolisis sustituiremos H y/o Z por E o S: 2RES/10/RE. Cuando predomina la colestasis se cambiará R por E o S: 2HEZ/16HE. Si persiste clínica o en caso de hepatitis grave se sustituirá la pauta inicial por la tríada no hepatotóxica: etambutol, estreptomicina y cicloserina (ESCs). En la Figura 1 se muestra un algoritmo para el manejo de la toxicidad hepática.

Polineuropatía periférica

Producida fundamentalmente por la isoniazida. Es rara a la dosis empleada, excepto si se asocia a alcoholismo, desnutrición, diabetes mellitus o uremia. Se presenta con parestesias en pies y manos y se trata con piridoxina (vitamina B6).

Neuritis retrobulbar

Se produce por el uso de etambutol. En general es reversible y dosis dependiente. Los síntomas son disminución de la agudeza visual, visión borrosa, pérdida de percepción de los colores rojo y verde y escotoma central. Si aparece esta toxicidad se debe retirar definitivamente el fármaco.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad

Se pueden deber a distintos fármacos antituberculosos. Las reacciones leves exclusivamente cutáneas consisten en cuadro urticariformes que remite espontáneamente o con antihistamínicos. Las reacciones severas por hipersensibilidad muestran, además del cuadro cutáneo, afectación sistémica (fiebre, edema periorbitario, vómitos...). Se trata con antihistamínicos y corticoides y puede obligar a suspender la medicación.

Otras reacciones adversas

La estreptomicina puede ser responsable de ototoxicidad (vértigo y pérdida auditiva), con mayor frecuencia en mayores de 60 años. La rifampicina y la isoniazida pueden producir alteraciones hema-

tológicas (eosinofilia, trombocitopenia). La rifampicina puede producir toxicidad renal, dando lugar a fallo renal agudo, hemólisis y trombocitopenia. La piracinamida puede dar lugar a reacciones cutáneas por fotosensibilidad, recomendándose evitar la exposición prolongada a la luz solar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pina JM, Domínguez A, Alcaide J, Álvarez J, Campos N et al. La respuesta a la prueba de la tuberculina en enfermos tuberculosos. Arch Bronconeumol 2002; 38: 568-73.
2. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion and reversion. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 15-21.
3. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell-based Assay for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. Ann Intern Med 2008; 149: 177-84.
4. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. Ann Intern Med 2007; 146: 340-54.
5. Burril J, Williams ChJ, Bain G, Conder G, Hine AL et al. Tuberculosis: A Radiologic Review. RadioGraphics 2007; 27: 1255-73.
6. ATS Workshop. Rapid diagnostic test for tuberculosis; What is the appropiate use? Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1804-14.
7. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. Eur Respir J 2005; 26: 339-50.
8. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliatibity of results. Eur Respir J 2005; 25: 564-9.
9. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Cayla J et al. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Barcelona: Elsevier España; 2008.
10. Martin A, Panaiotov S, Portaels F et al. The nitrate reductase assay for the rapid detection of isoniacid and rifampicina resistance in Mycobacterium tuberculosis: and systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008; 62 (1): 56-64.
11. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin C, Menzies D. Initial Drug Resistance and Tuberculosis Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2008; 149: 123-34.
12. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients retreatment. Eur Respir J 2005; 25: 928-36.

47

Enfermedad por micobacterias ambientales. Micosis pulmonares. Aspergilosis

J. Hernández Borje, J.A. Gutiérrez Lara, J.A. Marín Torrado

INTRODUCCIÓN

Las micobacterias atípicas o ambientales (MA) son aisladas de entornos naturales o asociados al hombre, como el agua y el suelo. Pueden infectar y originar enfermedad en humanos, animales o pájaros. El espectro de infecciones que pueden causar es muy amplio e incluye la piel, ganglios, articulaciones, pulmón, bacteriemia en pacientes con SIDA e infecciones nosocomiales[1,2].

Estos gérmenes incluyen especies de crecimiento lento y rápido (Tabla I). A diferencia de *M. tuberculosis*, no hay evidencias que indiquen que exista el contagio persona-persona y hay notables diferencias geográficas en la prevalencia de las distintas especies de MA. Los principales factores que predisponen para estas infecciones son la patología pulmonar previa (30-52%), anomalías anatómicas (*pectus excavatum*), fibrosis quística, enfermedades cardiacas, gastrectomía y situaciones de inmunosupresión. También se han descrito brotes familiares asociados a mutaciones en el gen del receptor γ del interferón. A pesar de lo anterior, en muchos casos no se encuentran factores de riesgo asociados a estas infecciones[1-6].

HÁBITAT DE LAS MICOBACTERIAS AMBIENTALES

El agua es la principal fuente de infección y los brotes de algunas de las MA más prevalentes (*M. avium, M. kansasii*) se han asociado a su aislamiento de sistemas de agua potable. Los cambios de la microbiología de la linfadenitis en niños también apoyan estos datos (con desaparición del *M. scrofulaceum* como agente causal al ser éste sensible a la cloración del agua) así como ciertas exposiciones ocupacionales que se han relacionado con estas infecciones (piscinas, acuicultura, salas de baños, etc.)[1,5,7,8].

Se han aislado de numerosas fuentes de agua natural (lagos, ríos, charcas) aunque con importantes variaciones geográficas y cambios en los tipos de aislamientos. También se han aislado en fuentes de agua potable (baños públicos, sistemas de distribución de hospitales, centros de hemodiálisis, grifos). En estos casos no se ha encontrado correlación entre la presencia de MA y otros indicadores de calidad del agua (como la presencia de coliformes) y nunca se han aislado de agua embotellada. Estudios de ADN encuentran que los aislamientos de *M. avium complex* (MAC) en el agua son idénticos a los encontrados en pacientes con SIDA que estuvieron expuestos a la misma. Estos aislamientos suelen ser intermitentes en el tiempo y son precisas múltiples muestras para demostrar su presencia en algunas ocasiones. Otras MA aisladas incluyen el *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense* y las micobacterias de crecimiento rápido (MCR). También se han culti-

Tabla I. Enfermedad clínica causada por micobacterias ambientales (MA)

Frecuentes	Comentario	Infrecuentes	Comentario
Enfermedad pulmonar		**Enfermedad pulmonar**	
• *M. abscessus*	Distribución mundial. En casos asociados a MAC	• *M. asiaticum*	Rara vez aislado
• *M. avium complex* (MAC)	Distribución mundial. MA más frecuente	• *M. celatum*	Reactividad cruzada con pruebas de DNA de MTC
		• *M. chelonae*	
• *M. kansasii*	EE.UU. Europa. Sudáfrica. Zonas mineras	• *M. fortuitum*	Asociado con aspiración
• *M. malmoense*	Reino Unido. Norte Europa. Rara en EE.UU.	• *M. haemophilum*	Rara vez aislado
• *M. xenopi*	Europa. Canadá. Rara en EE.UU. Se asocia a seudoinfección	• *M. scrofulaceum*	Sudáfrica. Rara en EE.UU.
		• *M. shimoidei*	Rara vez aislado
		• *M. simiae*	Sudoeste de EE.UU. Asociado a brotes
		• *M. smegmatis*	Rara vez aislado
		• *M. szulgai*	Rara vez aislado. No es contaminante ambiental
Linfadenitis		**Linfadenitis**	
• *M. avium complex*	Distribución mundial. MA más frecuente en EE.UU.	• *M. abscessus*	Rara vez aislado
• *M. malmoense*	Reino Unido. Norte de Europa (Escandinavia)	• *M. chelonae*	
• *M. scrofulaceum*	Distribución mundial. Antes frecuente en EE.UU.	• *M. fortuitum*	
		• *M. genavense*	Difícil de aislar
		• *M. haemophilum*	Difícil de aislar
		• *M. kansasii*	Rara vez aislado
		• *M. szulgai*	Rara vez aislado
Enfermedad diseminada		**Enfermedad diseminada**	
• M. avium complex	Distribución mundial. SIDA	• *M. abscessus*	Inmunodeprimidos no VIH
• M. chelonae	EE.UU. Lesiones cutáneas en inmunodeprimidos no VIH	• *M. celatum*	SIDA
• M. haemophilum	EE.UU. Australia. SIDA. Inmunodeprimidos no VIH	• *M. conspicuum*	SIDA. Inmunodeprimidos no VIH
• M. kansasii	EE. UU. Sudáfrica. SIDA	• *M. fortuitum*	Inmunodeprimidos no VIH
		• *M. genavense*	SIDA
		• *M. immunogenum*	Raro. Asociado a brotes
		• *M. malmoense*	Reino Unido. Norte Europa. Inmunodeprimido no VIH
		• *M. marinum*	Mundial. SIDA
		• *M. mucogenicum*	Infecciones catéteres centrales
		• *M. scrofulaceum*	Rara vez aislado
		• *M. simiae*	Sudoeste EE. UU. Asociado a seudoinfección
		• *M. szulgai*	Rara vez aislado
		• *M. xenopi*	Europa. Canadá. Asociado a seudoinfección
Piel, tejidos blandos y huesos		**Piel, tejidos blandos y huesos**	
• *M. abscessus*	Asociado a heridas penetrantes	• *M. avium complex*	Distribución mundial
• *M. chelonae*	EE.UU. Asociado a queratitis y e. diseminada	• *M. haemophilum*	Extremidades (zonas frías)
• *M. fortuitum*	Asociado a heridas penetrantes. Duchas	• *M. immunogenum*	Rara vez aislado. Asociado a brotes
• *M. marinum*	Distribución mundial. Agua dulce y salada	• *M. kansasii*	Rara vez aislado
• *M. ulcerans*	Australia. África. Trópicos. Sudeste Asia. No en EE.UU.	• *M. malmoense*	Reino Unido. Norte de Europa
		• *M. nonchromogenicum*	Tenosinovitis
		• *M. smegmatis*	Rara vez aislado
		• *M. szulgai*	Rara vez aislado
		• *M. terrae complex*	Tenosinovitis
Contaminantes			
• *M. gordonae*	MA contaminante, más frecuente		
• *M. haemophilum*			
• *M. mucogenicum*			
• *M. nonchromogenicum*			
• *M. terrae complex*			

MAC: M. avium complex. *Micobacterias de crecimiento rápido:* M. abscessus, M. fortuitum *y* M. chelonae.

vado en agua salada donde puede llegar a sobrevivir largos periodos de tiempo.

La detección en biopelículas puede ser la causa de la persistencia de las MA en sistemas de agua potable. Esta propiedad se relaciona con su capacidad de infectar ciertos dispositivos y provocar enfermedad en humanos (catéteres centrales, sistemas de filtración de agua potable, etc.). En las últimas décadas se han descrito múltiples *brotes* (múltiples infecciones por MA asociadas a un centro o a un procedimiento determinado) y *seudobrotes* (posibles brotes que se han debido a cultivos falsamente positivos sobre todo relacionados con MCR). Estos aislamientos se han producido en el agua corriente, hielo, agua corriente procesada para diálisis y agua destilada.

Son contaminantes habituales del suelo (*M. avium complex*, *M. malmoense* y *M. fortuitum*) y, aunque existen pocos estudios de aislamientos en aerosoles, éstos se consideran una de las principales vías de transmisión. Existen descripciones de neumonitis por hipersensibilidad que parecen relacionadas con la inhalación de algunas MA (trabajadores del metal, vigilantes de piscinas, saunas). En estas situaciones las micobacterias fueron aisladas del agua, por lo que se cree que la exposición a aerosoles ricos en micobacterias son los responsables del cuadro[1].

Se han descrito numerosos aislamientos en broncoscopios (*M. avium, M. xenopi, M. chelonae*) e instrumental odontológico. A pesar de haber sido aisladas en pájaros y animales, no está claro si la fuente es el propio animal o el ambiente en el que viven.

Las MA son resistentes a un gran número de antibióticos y desinfectantes. Estos hechos se deben a su capacidad hidrofóbica, impermeabilizante y de crecimiento lento. Son muy resistentes a los compuestos clorados (*M. avium* es 1.000 veces más resistente que *E. coli* que es el germen empleado como estándar de la desinfección del agua potable). También son resistentes a los desinfectantes utilizados para esterilizar superficies e instrumentos (benzalconio, amonios cuaternarios, compuestos fenolados y glutaraldehídos).

Para evitar brotes y seudobrotes la ATS ha realizado las siguientes recomendaciones[9]:

1. Catéteres intravenosos: estos pacientes, sobre todo los sometidos a trasplante de médula ósea, deben evitar el contacto o contaminación del catéter con agua corriente.
2. Broncoscopios: debe evitarse el agua corriente en las máquinas de lavado automático de estos aparatos así como en los procedimientos de limpieza manual. El instrumento debe ser finalmente lavado con alcohol.
3. Infecciones locales: se deben evitar los desinfectantes cutáneos en base al cloruro de benzalconio pues permite el crecimiento de *M. abscessus*.
4. Evitar procedimientos de medicina alternativa que utilizan la inyección de sustancias desconocidas o no aprobadas.
5. Cirugía: no usar agua corriente o hielo preparado con agua corriente en quirófano sobre todo en cirugía cardiaca, mamoplastias o liposucciones. Tampoco deben lavarse con agua corriente las heridas abiertas.
6. Recogida de esputo: no permitir que el paciente beba o se enjuague la boca previamente con agua corriente.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR MICOBACTERIAS AMBIENTALES

Tras el descubrimiento de las MA, Runyon propuso una clasificación basada en la morfología de las colonias y su pigmentación. Esta clasificación ha dado paso a otras que incluyen hallazgos clínicos y epidemiológicos y que son más útiles desde el punto de vista práctico (Tabla I).

No existen evidencias de la transmisión desde animales infectados al hombre y diversos estudios sugieren que la transmisión persona-persona es improbable (incluso entre pacientes con fibrosis quística donde se conoce la facilidad de transmisión de otros gérmenes oportunistas), produciéndose la mayoría de los casos a partir de microorganismos distribuidos en el medio ambiente. El mecanismo de transmisión es la aerosolización en la afección respiratoria y la ingestión en el caso de linfadenitis en niños y en las formas diseminadas de pacientes con SIDA. En infecciones de partes blandas se ha descrito la inoculación directa a

partir del agua y otros materiales. Se desconoce aún si existe un periodo de latencia tras la infección, aunque en el caso de MAC se cree que la enfermedad diseminada se produce por progresión de la infección primaria[1-5,7-9]. De hecho, estudios realizados en EE.UU. con técnicas de intradermorreacción frente a antígenos micobacterianos de MA indican que un porcentaje sustancial de la población está previamente infectada de forma asintomática[9].

En general, en los países desarrollados se describen tasas de incidencia de entre 1 y 1,8 casos/10^5/año[9]. Sin embargo, al no ser una enfermedad de declaración obligatoria los datos acerca de su incidencia y prevalencia son escasos y, en muchas ocasiones, estrechamente ligados a las posibilidades de aislamiento e identificación de los laboratorios locales. Junto a lo anterior, el hecho de que pueden ser cultivadas en fuentes ambientales relacionadas con el hombre hace que su aislamiento en algunas situaciones obligue a descartar una posible contaminación de la muestra estudiada. Además, en pacientes con patología respiratoria crónica la detección de estos gérmenes en muestras respiratorias puede indicar colonización y no enfermedad. Por estos motivos es preciso relacionar los resultados microbiológicos con los hallazgos clínicos para valorar la posible presencia de enfermedad en un paciente determinado. Todos estos hechos dificultan la obtención de unos resultados fiables en cuanto a la frecuencia de infección y enfermedad en una población determinada[1].

A pesar de lo anterior, se ha descrito un aumento importante en la incidencia de estas micobacterias en los últimos años, que se ha relacionado con los siguientes factores: 1) incremento en la prevalencia de la EPOC; 2) mejora de las técnicas de diagnóstico; 3) naturaleza de los microorganismos; 4) aumento del reconocimiento clínico de la enfermedad; 5) descripción en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en infectados por el VIH[3-5,7-9].

Existe una gran variabilidad geográfica, tanto en la prevalencia de la enfermedad como de las especies responsables de las mismas, incluso en la misma zona a lo largo del tiempo[1]. En EE.UU. las zonas más afectas por MAC se sitúan en los estados atlánticos del sudeste del país y en la frontera con Canadá. Mientras, *M. kansasii* es más frecuente en los estados del medio oeste y del sur. Las tasas anuales de enfermedad se sitúan, en este país, entre el 2 y el 4 por 10^5. De éstos, entre un 50-60% de los casos corresponden a MAC, 20% a *M. kansasii* y un 10% a las MCR (más del 80% de la patología pulmonar corresponde a *M. abscessus* y un 15%, a *M. fortuitum*). En Europa las tasas más altas provienen de estudios realizados en Gales, Escocia y Centroeuropa, fundamentalmente de la República Checa, donde *M. kansasii* es un germen endémico en las comunidades mineras de esta zona[10-12].

Las tasas de infección y enfermedad por MA parecen incrementarse de forma inversa a las de tuberculosis en una zona determinada, especulándose que la infección por *M. tuberculosis* o la BCG producirían una inmunidad cruzada protectora frente a MA[1,7-9].

Existen numerosos factores de riesgo relacionados con la enfermedad por micobacterias ambientales. En primer lugar la presencia de enfermedades coexistentes que alteran la inmunidad local, como la presencia de EPOC, neumoconiosis, bronquiectasias, tuberculosis previa, fibrosis postradioterapia, aspiración crónica (enfermedad esofágica), fibrosis quística, o alteraciones de la inmunidad sistémica, como la infección por el VIH, el déficit de α1-antitripsina, el alcoholismo, la presencia de neoplasias (pulmonares o extrapulmonares), la diabetes mellitus o las alteraciones genéticas que implican defectos en la producción de interferón γ o interleuquina 12. Sin embargo, algunos estudios encuentran un elevado porcentaje de pacientes (40%) sin factores de riesgo[1,9].

Por otro lado, el lugar de residencia y el tipo de trabajo. Su incidencia parece mayor en zonas templadas y de costa. *M. kansasii* se ha encontrado con más frecuencia en zonas urbanas (en probable relación con su principal reservorio, que es el agua potable) mientras que MAC es más prevalente en zonas rurales. En cuanto al tipo de trabajo, las MA son más frecuentes en zonas mineras y fuertemente industrializadas, habiéndose postulado que este hecho

viene mediado por la mayor incidencia de neumoconiosis como factor predisponente en estas zonas[1-5].

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS MICOBACTERIAS AMBIENTALES[1,4,5,9,13,14]

Actualmente existen catalogadas más de 125 MA[9]. El notable y continuo cambio que se ha producido en la taxonomía de las MA se debe a la introducción de nuevas técnicas de secuenciación del DNA. El gen 16S del rRNA está muy conservado en las mismas, de tal forma que diferencias en su secuenciación superiores al 1% definen una nueva especie. Es muy probable que el número de especies continúe creciendo a medida que se incrementen los estudios de este gen en aislamientos clínicos que previamente sólo eran identificados con las pruebas comercializadas de DNA disponibles. Por tanto, este incesante incremento en la descripción de nuevas especies obedece a la disponibilidad de sofisticadas técnicas de identificación más que a un aumento real en las especies de MA causantes de enfermedad. En todo caso, la significación clínica de la separación de estas nuevas especies carece, en muchos casos, de importancia a nivel diagnóstico o terapéutico.

La obtención y transporte de la muestras debe ser ágil. En el caso de muestras no estériles es preciso su refrigeración para evitar el sobrecrecimiento de gérmenes contaminantes que dificultarán el aislamiento de las MA y ha de valorarse la posible contaminación de los instrumentos utilizados en la recolección de las muestras (los broncoscopios no deben limpiarse con agua corriente pues ésta puede contener MA).

La baciloscopia es el procedimiento inicial aunque carece de una sensibilidad adecuada (22-65%). Las técnicas de tinción más utilizadas son las habituales mediante carbón fuschina (Ziehl-Neelsen o Kinyoun) o fluorocromos (auramina o rodamina), recomendándose que para evitar los falsos positivos derivados de esta última técnica los casos dudosos sean confirmados mediante una tinción de Z-Neelsen (que es menos sensible pero más específica). Es importante recordar que una baciloscopia negativa no descarta la posibilidad de la presencia de MA sobre todo en el caso de MCR, que se tiñen peor con las técnicas de fluorescencia. Las contaminaciones ambientales rara vez producen baciloscopias positivas debido al escaso número de microorganismos presentes.

El cultivo es necesario por su mayor sensibilidad, además de permitir una correcta identificación de la micobacteria y la realización de pruebas de sensibilidad. Previamente, las muestras no estériles deben ser homogeneizadas, descontaminadas y concentradas. Estos procedimientos eliminaran la flora normal (bacterias, hongos) y otros contaminantes de crecimiento más rápido, aunque en casos pueden alterar el crecimiento de la micobacteria (las MA, sobre todo las MCR, son más sensibles a estas técnicas que MTC). El procedimiento más empleado (N-acetilcisteína/NaOH) puede matar hasta el 33% de las micobacterias de una muestra, aunque algunos procedimientos pueden eliminar hasta el 70% de las mismas. En muestras respiratorias muy contaminadas, como las de pacientes con fibrosis quística (dónde puede existir *P. aeruginosa* hasta en el 80% de los casos) el aislamiento de MA es muy dificultoso[1,9,14] por lo que se recomienda emplear en un segundo paso ácido oxálico al 5%.

Los CDC recomiendan el empleo simultáneo de medios sólidos y líquidos de cultivo para acelerar la detección y aumentar el rendimiento de los mismos. Los medios sólidos permiten la cuantificación del crecimiento (generalmente de 0 a 4+), aspecto importante para estimar la significación clínica y la respuesta al tratamiento. El medio de Middlebrook 7H10 o 7H11 es el medio sólido de elección debido a que ofrece mayor rapidez en la detección del crecimiento, mejor observación de la morfología de las colonias y su pigmentación y por la facilidad para la recuperación y cuantificación de *M. avium complex*. El medio de Löwenstein-Jensen, aunque es excelente para la recuperación de *M. tuberculosis*, en general es inferior al agar Middlebrook para *M. avium complex*[5,9,14]. En cuanto a los medios de cultivo líquidos, poseen una mayor sensibilidad y rapidez en la detección del crecimiento. Sin embargo, también tienen unas mayores tasas de contaminación, dificultad para reconocer culti-

vos mixtos e incapacidad para observar la morfología de las colonias.

Los principales medios de cultivo líquido son los siguientes[1,4]: 1) Medios líquidos tradicionales (Middlebrook 7H9). 2) BACTEC 460 TB (M7H12: M7H9 modificado) con ácido palmítico marcado con 14C. Está considerado como patrón de referencia del cultivo, realizando una lectura automatizada por radiactividad. 3) SEPTICHECK: medio bifásico con un medio líquido enriquecido (M7H9) y tres medios sólidos. Realiza una lectura visual por turbidez y observación de colonias. Permite la recuperación de la mayor parte de MA pero no es un medio rápido. 4) Micobacterial Growth Indicator Tube (MGIT): M7H9 enriquecido que contiene un sensor fluorescente. Realiza una lectura visual por fluorescencia. 5) Los nuevos sistemas automatizados no radiométricos de cultivo como el BACTEC 9000 MB, MB Redox, MB/BacT y el ESPII son claras alternativas al sistema radiométrico BACTEC 460 TB. Todos ellos tienen una sensibilidad comparable a este último, exceptuando el MGIT que muestra un mejor rendimiento en el aislamiento de MAC y otras MA (86% *vs.* 72%, y 69% *vs.* 50%, respectivamente). Con la excepción de los sistemas BACTEC 460 TB y el BACTEC 9000 MB, estos nuevos métodos no pueden utilizarse para la inoculación directa de sangre.

La mayoría de las micobacterias de crecimiento lento son detectables en los medios sólidos en 2-4 semanas, mientras que en el sistema radiométrico BACTEC lo son en 1-2 semanas. La mayoría de las MCR son detectables en 7 días en medios sólidos e incluso antes en medios líquidos. Los cultivos generalmente se incuban a 35-37 °C durante 6 semanas, existiendo algunas excepciones como el *M. haemophilum* (tiene predilección por partes distales de huesos, piel y partes blandas) que precisa medios sólidos (M7H10 o L-Jensen) y añadir hemina (factor X) al medio, o bien citrato amónico férrico. *M. genavense* sólo crece en muestras de sangre cultivadas en medio BACTEC 13A y requiere al menos 8 semanas de incubación. *M. conspicuum*, por su parte, crecerá en el medio BACTEC a 35-37 °C, pero en medio sólido requiere temperaturas más bajas (22 a 33 °C durante varias semanas). El mayor cambio en las técnicas de cultivo de las especies de MA es la necesidad de incubar las muestras de piel o tejidos blandos a dos temperaturas: 35 °C y 28-32 °C. Esto se debe a que un número no desdeñable de patógenos comunes de estos tejidos, incluyendo *M. haemophilum*, *M. ulcerans*, *M. marinum* y *M. chelonae*, crecen mejor o únicamente a bajas temperaturas. Otras especies, como *M. avium*, subespecie paratuberculosis y *M. genavense*, precisan suplementos de micobactina J[4].

Los métodos actuales de identificación se basan en pruebas de ADN (AccuProbe; Gen-Probe Inc, San Diego, CA) mediante hibridación de ácidos nucleicos lo que permite una rápida identificación de la micobacteria (2 horas) y pueden ser aplicados en medios sólidos y líquidos. Están basados en la detección del 16S rRNA. Existen comercializadas pruebas para la detección de *M. tuberculosis complex*, MAC, *M. kansasii* y *M. gordonae*. A pesar de que este último rara vez ha sido asociado con enfermedad, es una de las MA aisladas con mayor frecuencia, por lo que su aislamiento permite una rápida toma de decisiones en el paciente con sospecha de enfermedad por MA. Tienen una especificidad del 100% con una sensibilidad de entre el 85 y el 100%. Hay que señalar que no todas las subespecies de *M. kansasii* son identificadas con esta prueba, por lo que puede haber falsos negativos (< 3%). Además, puede haber reacciones cruzadas entre MTC y *M. celatum*. Estas pruebas no pueden emplearse sobre muestras clínicas de forma directa.

Otras técnicas de identificación incluyen la cromatografía líquida de alta calidad basada en el análisis de los ácidos micólicos propios de cada micobacteria que, aunque rápida, es muy costosa y requiere personal muy experto. También es posible emplear técnicas de PCR, el actual método comercializado (Inno-LiPA Mycobacteria; Innogenetics N.V., Ghent, Belgium) permite la identificación de *M. tuberculosis complex*, MAC, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum* y *M. chelonae* a partir de medios sólidos y líquidos. Una ventaja de este método es que permitiría detectar crecimientos múltiples en una misma muestra en caso de infecciones mixtas.

Tabla II. Criterios de la *American Thoracic Society* para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales

Criterios clínicos	Criterios radiológicos	Criterios microbiológicos *
1. Síntomas y signos compatibles (tos, fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, disnea) con deterioro del estado clínico 2. Exclusión de otras enfermedades o tratamientos de otras patologías que pudieran provocar un deterioro clínico	1. En radiología simple de tórax: • Infiltrados con o sin cavitación • Cavitación • Nódulos únicos o múltiples 2. En TAC de alta resolución: • Múltiples nódulos de pequeño tamaño • Bronquiectasias multifocales con o sin pequeños nódulos pulmonares	1. Dos o más cultivos de esputo + 2. Un aspirado bronquial o lavado broncoalveolar con crecimiento abundante o con BK + 3. Una BTB o biopsia pulmonar con cultivo + 4. Cualquier cultivo + de una muestra estéril

**Siempre que se cumplan uno o más de estos criterios. Estos resultados pueden ser obtenidos a lo largo de varios meses de seguimiento. En el caso de que la biopsia encuentre inflamación granulomatosa pero el cultivo de la misma sea negativo, el aislamiento en esputo o aspirado bronquial de MA incluso en escaso número con o sin BK + sería suficiente para establecer el diagnóstico.*
Se recomienda consultar con un experto en el tema en el caso del aislamiento de MA infrecuentes o relacionadas con contaminación ambiental.
Los pacientes en los que se sospeche enfermedad por MA pero que no reúnen todos los criterios diagnósticos deben ser seguidos hasta que el diagnóstico esté firmemente establecido o descartado.
Una vez establecido el diagnóstico de enfermedad por MA el inicio del tratamiento se basará en la valoración individual de los riesgos y beneficios del mismo.
En pacientes inmunodeprimidos se aceptan los mismos criterios, con la excepción de que se considera diagnóstico un cultivo + incluso con escaso número de colonias.
En el caso de enfermedad diseminada por MAC en pacientes con SIDA la sensibilidad de los hemocultivos alcanza el 95%. Es posible aislar MAC de forma repetida en el esputo de pacientes con SIDA sin evidencia de enfermedad pulmonar o diseminada.
BK: baciloscopia; BTB: biopsia transbronquial.

Las nuevas técnicas de identificación basadas en la secuenciación del gen 16S rRNA han permitido diferenciar nuevas especies. Sin embargo, en ocasiones estas diferencias son de tan sólo 2 nucleótidos (p. ej., *M. szulgai* y *M. malmoense*) y no siempre permiten un exacta caracterización de algunos aislamientos que no coinciden por completo con las bases de datos disponibles (MicroSeq 500 16 S rDNA bacterial Sequencing Kit [PE Applied Biosystems, Foster City, CA])[15].

A diferencia de *M. tuberculosis*, las pruebas de sensibilidad no están estandarizadas para las MA. Sólo existen normativas disponibles para aplicar en el caso de MCR, *M. kansasii* y MAC, no existiendo experiencia suficiente para hacer recomendaciones respecto a otras MA[9,14].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS[1,3-5,9,14]

Las MA, por su origen ambiental, pueden aislarse en muestras respiratorias de forma habitual. El término "colonización" se ha empleado para describir el aislamiento de estos gérmenes en muestras respiratorias sin evidencia clínica de enfermedad y ha sido descrita sobre todo relacionada con MAC. Incluso en estas circunstancias es muy difícil establecer si realmente existe un bajo grado de enfermedad o si estos aislamientos únicamente representan contaminaciones repetidas de origen medioambiental. En 1997 la ATS[14] estableció una guía para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MA en base a criterios clínicos, de imagen y microbiológicos (Tabla II) que ha sido revisada recientemente[9].

Manifestaciones clínicas[1,5,7-9,14]

Enfermedad pulmonar

Es la afectación más frecuente en pacientes inmunocompetentes, sobre todo en caso de MAC y *M. kansasii*. Los síntomas son inespecíficos (tos, hemoptisis, disnea, fiebre, sudoración, pérdida de

peso), de curso crónico e indistinguibles de los producidos por *M. tuberculosis*. En casos excepcionales, el paciente está asintomático. En muchos casos la clínica puede estar enmascarada por síntomas de la enfermedad de base que suelen ser similares (bronquitis crónica, bronquiectasias, neumoconiosis).

Linfadenitis periférica

Sobre todo en niños de 1-5 años de edad, afectando a adenopatías de cabeza y cuello. En el 70-80% de los casos se aísla *M. avium complex*. En Australia y EE.UU. le sigue en frecuencia *M. scrofulaceum*, mientras que en el norte de Europa es *M. malmoense*. En la población infantil, sólo el 10% de las linfadenitis periféricas producidas por micobacterias son debidas a *M. tuberculosis* a diferencia de lo que ocurre en adultos (90% son por *M. tuberculosis*). Esto es de gran interés a la hora de establecer un tratamiento médico o quirúrgico ya que, en el caso de linfadenitis localizada por MAC, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica (con una tasa de curación superior al 90%).

Infecciones de piel, tejidos blandos y huesos

Fundamentalmente producidas por *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. marinum* y *M. ulcerans*. Generalmente tras lesiones traumáticas aunque también se han descrito infecciones nosocomiales en catéteres intravenosos o intraperitoneales, cirugía de mamoplastia o *bypass* cardiaco. *M. marinum* produce el llamado granuloma de la piscina, caracterizado por lesiones solitarias en forma pápula en una extremidad.

M. ulcerans es el causante de la "úlcera de Buruli", consistente en úlceras cutáneas de curso crónico y progresivo. Esta enfermedad es excepcional fuera del continente africano.

Micobacterias de crecimiento rápido (grupo IV de Runyon)[1,4,7-9,16]

Se diferencian del resto de MA por su velocidad de crecimiento (< 7 días) y por su resistencia a la mayoría de los fármacos antituberculosos clásicos. Pueden producir numerosos cuadros clínicos incluyendo infecciones de la piel, osteomielitis, linfadenitis, enfermedad diseminada, meningitis, infecciones de heridas quirúrgicas e infecciones protésicas. La afectación pulmonar es fundamentalmente ocasionada por *M. abscessus* y *M. fortuitum* y muy raras veces por *M. chelonae*. Muchos laboratorios no tienen la capacidad de diferenciar *M. abscessus* de *M. chelonae* lo cual es importante por cuanto el tratamiento es muy diferente. Las principales especies implicadas en patología humana se recogen en la Tabla I.

En un elevado porcentaje de estos pacientes (60%) no existen factores de riesgo predisponentes, no son patógenos habituales en pacientes con SIDA y, únicamente, la aspiración crónica de contenido gástrico (acalasia, neumonía lipoidea) se ha destacado como factor favorecedor para la enfermedad pulmonar, sobre todo por *M. fortuitum*. También se ha descrito asociado a pacientes con fibrosis quística en relación con bronquiectasias diseminadas (*M. abscessus*).

Las alteraciones radiográficas son inespecíficas predominando los infiltrados reticulonodulares en ambos lóbulos superiores (80%) y la presencia de cavitaciones es poco habitual (20%). Es frecuente la aparición de bronquiectasias cilíndricas y nódulos múltiples al igual que ocurre con MAC.

Los criterios diagnósticos son similares a los empleados con otras MA si bien es importante tener en cuenta que *M. abscessus* es mucho más virulento que *M. fortuitum* por lo que un aislamiento del primero casi siempre irá asociado a enfermedad activa, mientras que en el segundo caso incluso aislamientos múltiples pueden hacernos dudar acerca de su significado clínico si no tenemos evidencias clínicas y radiográficas que señalen su capacidad patógena en un paciente determinado[1].

Situaciones especiales

Fibrosis quística[1,8]

La MA aislada más frecuentemente en el esputo de estos pacientes es MAC, aunque también se han descrito casos de *M. kansasii*, *M. abscessus* (en un 4% de los casos asociada a MAC) y *M. fortuitum*. Diversos estudios han encontrado una pre-

valencia en estos pacientes de entre el 4 y el 19,5%. Parece incrementarse con la edad de tal forma que llega a ser hasta del 40% en pacientes mayores de 40 años, aunque en los pacientes más jóvenes es más frecuente el aislamiento de *M. abscessus*[17]. Estos enfermos parecen tener mejor función pulmonar, menos aislamientos de *P. aeruginosa* y más de *S. aureus*.

El aislamiento es más dificultoso y la valoración de su capacidad patogénica es problemática, precisándose aislamientos múltiples y progresión radiográfica. Se han descrito lesiones radiográficas similares a las que presentan pacientes sin fibrosis quística (bronquiectasias, nódulos o consolidaciones). En general se recomienda aplicar los mismos criterios diagnósticos que se utilizan en pacientes sin FQ.

Es preciso valorar el papel de otros copatógenos más comunes que deben ser tratados de forma previa y evidenciar deterioro clínico o funcional (FEV1) antes de indicar una terapéutica específica. En casos con aislamientos repetidos en esputo pero sin evidencia clínico-radiológica de progresión o sin deterioro funcional puede adoptarse una conducta expectante con un seguimiento estrecho del paciente. Hay que monitorizar los niveles séricos de los fármacos utilizados ya que se han descrito concentraciones subterapéuticas de los mismos.

Estos pacientes deben ser valorados de forma periódica, al menos anualmente, mediante cultivos para micobacterias, al igual que aquellos en los que se considere el tratamiento con macrólidos en monoterapia como inmunomodulador.

Neumonitis por hipersensibilidad[1,7-9]

Este síndrome se denomina "pulmón de la sauna". Se piensa que los productos clorados empleados en la desinfección de piscinas, espás o saunas acaban con la flora no micobacteriana, permitiendo el sobrecrecimiento del MAC. No se sabe si sólo está implicado el MAC o si existen otros cofactores (antígenos orgánicos o inorgánicos). Un síndrome similar se ha descrito asociado a la exposición ocupacional a los líquidos empleados en la fabricación de metales (parafinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos) en relación con su contaminación por *M. imunogenicum*.

Los pacientes afectos por el "pulmón de sauna" suelen ser más jóvenes que los afectados por las formas clásicas de enfermedad por MAC y presentan una sintomatología subaguda (disnea, tos y fiebre). En raras ocasiones provocan un fallo respiratorio grave. Se suele aislar la MAC en esputo, BAS, BAL, biopsias pulmonares y en el agua de estos sistemas. La histopatología evidencia granulomas no necrotizantes (centrilobulares y broncocéntricos) y neumonía organizativa o intersticial. Las alteraciones radiográficas incluyen infiltrados difusos de tipo nodulillar. El TACAR muestra opacidades en vidrio deslustrado y patrón en mosaico. Para su diagnóstico son precisos la presencia de criterios clínicos, radiográficos y microbiológicos al igual que en el caso de otras enfermedades causadas por MA.

Existen controversias en cuanto a la naturaleza del proceso (inflamatorio, infeccioso o ambos) por lo que no existen unas directrices terapéuticas claramente establecidas. En general, se recomienda evitar la exposición, tratamiento antibiótico, corticoideo o ambos. A diferencia de otras formas de enfermedad por MAC el tratamiento antibiótico no debe ser tan prolongado, empleándose regímenes de 3 a 6 meses con lo que la curación es la regla. Habitualmente el pronóstico es bueno incluso sin tratamiento antimicobacteriano.

Pacientes infectados por el VIH[1,7,8,18]

A pesar del descenso de las infecciones por MA tras la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), éstas continúan siendo una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con SIDA. Ocurren en pacientes sin tratamiento o en las fases iniciales del mismo, en aquellos que no los toleran o en los que ha fracasado.

MAC es el germen más frecuente, siendo la inmunosupresión el factor de riesgo más importante para la aparición de enfermedad diseminada (mediana de CD4 < 50 células/mm^3, niveles de ARN del VIH $> 10^5$ copias/ml). Se ha postulado que la infección por *M. bovis* (BCG) o *M. tuberculosis* provoca inmunidad cruzada frente a este microorganismo. La enfermedad diseminada es la presentación más frecuente, consecuencia de la infección primaria por vía inhalatoria y sobre todo

digestiva, provocando una aceleración de la infección por el VIH al activar su replicación. La sintomatología es, predominantemente, de tipo general (fiebre [87%], sudoración [78%], pérdida de peso) o digestivo (náuseas, vómitos, diarrea [47%], dolor abdominal [35%]). Son frecuentes la hepatoesplenomegalia (24%), adenopatías abdominales (37%) o mediastínicas (10%) y la evidencia de anemia y elevación de la fosfatasa alcalina. Se han descrito osteomielitis, pancreatitis, meningoencefalitis y abscesos abdominales o de partes blandas. La afectación pulmonar ocurre en menos del 5% de los casos diseminados, aunque puede aparecer como forma aislada. Recientemente se han descrito casos de síndrome de reconstitución inmune asociados a esta micobacteria al igual que ocurre con *M. tuberculosis* y que se manifiestan clínicamente de forma similar[1,8,9].

M. kansasii es la segunda MA más frecuentemente aislada y también aparece en fases de avanzada inmunosupresión. Típicamente, se presenta en forma de enfermedad pulmonar aislada (> 70%) y sus manifestaciones clínicas son indistinguibles de la tuberculosis. Las formas diseminadas son menos habituales al igual que la afectación extrapulmonar aislada (20%).

Otros gérmenes aislados incluyen las MCR, *M. gordonae* (causante de enfermedad pulmonar y diseminada), *M. genavense* (de reciente descripción y difícil aislamiento, produciendo enfermedad diseminada similar a MAC) y *M. xenopi* (en general, contaminante, aunque puede provocar formas pulmonares o diseminadas).

Enfermedad diseminada en pacientes sin SIDA[1,5,8,9] (trasplantados, tratamientos inmunosupresores, neoplasias hematológicas)

La MA más frecuentemente implicada es MAC, que suele presentarse como fiebre de origen desconocido. La enfermedad por *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. haemophilum* generalmente se presenta como nódulos subcutáneos múltiples o abscesos que pueden drenar espontáneamente. La mortalidad está relacionada con el tipo y la severidad de la enfermedad de base. El cultivo de muestras estériles (médula ósea, sangre) o de los nódulos subcutáneos suele proporcionar el diagnóstico.

Alteraciones radiográficas[1,5,8,9,14,19,20]

Diversos estudios[1,19] han tratado de establecer diferencias frente a *M. tuberculosis* con resultados dispares, si bien éstas han sido sutiles y poco discriminatorias. Es importante tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, estas alteraciones serán atribuidas inicialmente a *M. tuberculosis* o se considerarán lesiones de tipo residual por su lenta progresión (en algunas series más del 50% de los pacientes precisaron seguimientos muy prolongados para demostrar progresión radiográfica).

La presencia de cavitación es frecuente (38-88%), sobre todo en el caso de *M. kansasii*. Pueden ser múltiples (hasta en el 79%), suelen tener una pared fina y ser de menor tamaño que las producidas por *M. tuberculosis*. En general se afectan los segmentos apicales y posteriores de lóbulos superiores (92%), asociándose a engrosamientos pleuroapicales y pérdida de volumen. La diseminación endobronquial se ha descrito hasta en el 76% de los casos. En el caso de MAC la enfermedad bilateral parece ser más frecuente[1,20]. Es posible encontrar, aunque con menor frecuencia, lesiones en localizaciones atípicas, patrones miliares, infiltrados intersticiales, nódulos o masas. La presencia de derrame pleural (5-15%) o de adenopatías hiliomediastínicas (5%) es poco habitual.

En el caso de MAC se han descrito patrones específicos[1,20-22], como el "síndrome de Lady Windermere", que afecta sobre todo a mujeres de edad avanzada sin los factores predisponentes "clásicos". Estos pacientes suelen tener anomalías anatómicas (*pectus excavatum,* cifoescoliosis) o prolapso mitral (¿conectivopatía?). Las alteraciones radiográficas incluyen la asociación de bronquiectasias cilíndricas, sobre todo en lóbulo medio y língula, junto con pequeños nódulos centrolobulillares (< 5 mm) y opacidades focales de mayor tamaño. La combinación de estos hallazgos parece tener una elevada sensibilidad (80%) y especificidad (87%) para enfermedad pulmonar por MAC, incluso si los estudios microbiológicos iniciales son negativos.

Aunque las bronquiectasias son frecuentes en pacientes con MAC y con tuberculosis pulmonar, en el primer caso es más frecuente que afecten a tres o más lóbulos. Hallazgos similares han sido descritos en la enfermedad pulmonar por *M. abscessus*, incluso se han descrito infecciones mixtas por ambas micobacterias, aunque también pueden aparecer asociados otros gérmenes como *P. aeruginosa*.

Es importante tener en cuenta que no siempre es posible conocer con certeza si algunas de estas alteraciones radiográficas son causadas por la MA o si la infección apareció como consecuencia de las mismas (p. ej., bronquiectasias). En cualquier caso, es importante tener en cuenta que el diagnostico de enfermedad activa es difícil de establecerse sin alteraciones radiográficas compatibles[1,9].

En pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en sujetos con SIDA, las alteraciones radiográficas suelen ser patrones alveolares o intersticiales difusos o de localización atípica. También pueden presentar adenopatías mediastínicas o incluso radiografía de tórax normal. Sólo una cuarta parte de los casos muestran patrones radiográficos "clásicos". No es infrecuente encontrar otros copatógenos pulmonares asociados (*P. carinii,* bacterias, etc.)[5].

Hallazgos microbiológicos

Debido a su carácter ambiental, la especificidad de las muestras respiratorias en el diagnóstico de enfermedad por MA ha sido frecuentemente cuestionado. Hay que descartar que, tanto las alteraciones clínicas como las radiográficas, no son causadas por una patología intercurrente (cáncer, bronquiectasias, tuberculosis residual). Por este motivo es preciso el aislamiento de la MA en varias muestras respiratorias a lo largo del tiempo (Tabla II). Los criterios previamente establecidos por la ATS en 1997[14] fueron criticados por algunos autores, sobre todo en el caso de *M. kansasii* (donde casi todos los aislamientos en muestras respiratorias son indicativos de enfermedad activa) y en pacientes muy inmunodeprimidos (sobre todo en pacientes con SIDA), en los que retrasos en el inicio del tratamiento han conllevado una elevada mortalidad precoz. De este modo los criterios actuales son menos restrictivos, recomendándose iniciar el tratamiento incluso con un solo cultivo de esputo positivo en pacientes inmunodeprimidos[1,9].

Hay que recordar que algunas especies son rara vez patógenas y que su aislamiento en muestras respiratorias suele indicar contaminación, como es el caso de *M. gordonae*, *M. terrae complex*, *M. mucogenicum* y *M. scrofulaceum*. Otras especies son frecuentes contaminantes del agua corriente, como el *M. simiae* y el *M. lentiflavum*.

Es muy importante el seguimiento del paciente a la hora de integrar estos hallazgos. En muchos casos no es posible decidir si iniciar un tratamiento en base a valoraciones puntuales. Es preciso establecer de forma clara la progresión radiográfica y la clínica, lo que en ocasiones precisa de seguimientos prolongados (3 a 9 meses), ya que los microorganismos pueden aislarse de forma intermitente en las muestras respiratorias por lo que suele ser necesario hacer entre 6 y 10 cultivos a lo largo de este tiempo[1].

TRATAMIENTO[1,5,7-9,14,23] (TABLAS III Y IV)

M. kansasii

Únicamente está indicado probar todos los aislamientos frente a rifampicina de forma rutinaria. Las cepas salvajes suelen ser susceptibles a rifampicina (CMI < 1 µg/ml), rifabutina (< 0,5 µg/ml), isoniazida (1-4 µg/ml), etambutol (< 5 µg/ml), etionamida, amikacina, estreptomicina (2-8 µg/ml), claritromicina (< 0,25 µg/ml), ciprofloxacino (0,5-2 µg/ml), moxifloxacino (< 0,025 µg/ml) y sulfametoxazol (< 4 µg/ml). Son resistentes a pirazinamida y capreomicina. Las cepas con resistencia elevada a rifampicina (> 8 µg/ml) presentan resistencia cruzada con rifabutina, no ocurriendo así con las de resistencia intermedia (2-8 µg/ml). Las CMI a isoniazida son entre 10 y 50 veces superiores a las que tiene *M. tuberculosis* (< 0,1 µg/ml), siendo similares las CMI frente a etambutol.

Aunque *M. kansasii* es menos susceptible *in vitro* a isoniazida y estreptomicina que M. *tuberculosis*, es susceptible a los niveles sanguíneos alcanzados por estas drogas durante el tratamiento por

Tabla III. Pautas recomendadas para el tratamiento de las principales micobacterias ambientales

M. kansasii	*M. avium complex*	*M. abscessus***	*M. fortuitum***
Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente inmunocompetente o VIH sin tratamiento con IP o ITINN • Rifampicina 600 mg/día + • Isoniazida 300 mg/día + • Etambutol 15 mg/kg *Duración: 18 meses (o 12 meses tras negativización del cultivo de esputo)** **Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente inmunocompetente con resistencia o intolerancia a rifampicina** • Claritromicina 500 mg/12 horas + • Isoniazida 900 mg/día + -Etambutol 25 mg/día + • Sulfametoxazol 1 g/8 horas *Igual duración** **Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente VIH en tratamiento con IP o ITINN** • Claritromicina 500 mg/12 horas + • Rifabutina 150 mg/día + -Etambutol 15 mg/kg + • Isoniazida 300 mg/día *Igual duración o decidir en función de la situación inmunitaria**	**Enfermedad pulmonar cavitaria no tratada previamente en pacientes no infectados por el VIH** • Claritromicina 500 mg/12 horas o azitromicina 250 mg/día (o 500 mg/3 veces en semana) + • Rifampicina 600 mg/día o rifabutina 300 mg/día + • Etambutol 15 mg/kg (hasta fin de tratamiento)# • Amikacina 15-20 mg/kg o estreptomicina (500-750 mg/día)## *Duración: 24 meses (o al menos 12 meses tras la negativización del cultivo de esputo)¶* **Enfermedad pulmonar o diseminada en infectados por el VIH###** • Claritromicina 500 mg/12 horas o azitromicina 500 mg/día + • Etambutol 15 mg/kg + • Rifampicina 600 mg/día o rifabutina 150-300 mg/día *Duración: 24 meses (o al menos 12 meses tras la negativización del cultivo de esputo)¶* **Profilaxis en pacientes con SIDA (CD4 < 50 células/mm³)†** Azitromicina 1.200 mg/semanales o Claritromicina 500 mg/12 horas o Rifabutina 150-300 mg/día	• Claritromicina 500 mg/12 horas o azitromicina 250 mg/día + • Amikacina 10-15 mg/kg/día (en dos dosis) + • Cefoxitina 200 mg/kg (12 g/día). Mínimo 2 semanas o imipenem 500 mg/6-12 horas *Duración: 6-12 meses§*	• Claritromicina 500 mg/12 horas + • Doxicilina 100 mg/día†† o cotrimoxazol forte/12 horas o levofloxacino 500-750 mg/día *Duración: 6-12 meses*

**En casos de enfermedad severa se recomienda añadir estreptomicina (0,5-1 g/día) intramuscular diaria o cinco veces por semana (los 2-3 primeros meses), seguido de su administración 3 veces en semana hasta los 6 meses (también podría emplearse amikacina).*
No existe pauta de profilaxis en pacientes VIH+.
#En formas nodulares o bronquiectásicas menos avanzadas podría emplearse un régimen en 3 dosis semanales (claritromicina 1.000 mg o azitromicina 500-600 mg + rifampicina 600 mg + etambutol 25 mg/kg) o un régimen diario de dos fármacos (claritromicina + etambutol).
##Considerar añadir amikacina o estreptomicina los primeros meses de tratamiento (dosis diaria o 3 veces en semana) en formas fibrocavitarias avanzadas. También podría administrarse por vía inhalatoria (tobramicina 300 mg/día, amikacina 5-10 mg/kg/día).
¶Las pautas de 12 meses se han asociado a elevadas tasas de recaídas. En pacientes con fracasos en el tratamiento se puede intentar una pauta con isoniazida (300 mg/día), rifampicina (60 mg/día), etambutol (25 mg/kg/día los dos primeros meses y posteriormente 15 mg/kg/día) y estreptomicina (750 mg/día) los 3-6 primeros meses de tratamiento.
###Claritromicina negativiza la bacteriemia más rápidamente que azitromicina. No hay estudios de pautas intermitentes para el tratamiento de las formas diseminadas en estos pacientes. En el caso de pacientes con SIDA sin tratamiento antirretroviral se mantendrá de forma indefinida. La duración del tratamiento en pacientes VIH + con terapia antirretroviral se mantendrá tras 12 meses del control clínico y microbiológico de la enfermedad por MAC siempre que durante este tiempo el recuento de CD4 esté por encima de 100 células/mm³. Se reintroducirá la profilaxis secundaria cuando el recuento desciende por debajo de 100 células/mm³.
†Reducen el riesgo de bacteriemia entre el 50-60%. Se suspenderá en pacientes con respuesta a tratamiento antirretroviral y contaje de CD4 > 100 células/mm³ durante más de 3 meses. El empleo de macrólidos provoca la aparición de cepas resistentes entre el 11-58% de los casos, este hecho no se ha observado con rifabutina.
***La utilización de estos fármacos siempre debe basarse en estudios previos de sensibilidad.*
§Se recomienda emplear el macrólido asociado a amikacina y a cefoxitina o imipenem. Pauta recomendada para infecciones pulmonares. En infecciones graves no pulmonares se recomienda un mínimo de 4 meses de tratamiento y para las infecciones óseas de 6 meses. La cirugía está indicada en caso de infección extensa, formación de abscesos o cuando el tratamiento origine problemas.
††Pueden utilizarse uno o dos de estos fármacos. Levofloxacino puede sustituirse por moxifloxacino (400 mg/día).
IP: inhibidor de la proteasa. ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

lo que en el caso de estar clínicamente indicadas se recomienda su uso a pesar de los resultados de las pruebas de sensibilidad. La única droga en la que la resistencia *in vitro* se ha asociado con fracasos terapéuticos es la rifampicina. Por este motivo se recomienda probar todos los aislamientos iniciales frente a esta droga, así como todos los casos en los que se sospeche fracaso terapéutico o en las recaídas. Si se comprueba resistencia a esta droga es necesario testar todos los fármacos disponibles comentados con anterioridad.

Sin rifampicina la negativización del esputo oscila entre el 52-81% a los 6 meses de tratamiento y las recaídas superan el 10%. Con esta droga la negativización del esputo a los 4 meses es del 100%, la tasa de recaídas, del 0,8% y la de fracasos, del 1,1%. Las actuales recomendaciones de la ATS[9] se describen en la Tabla III. Algunos estudios[23] han recomendado pautas cortas (9 meses) sólo con rifampicina y etambutol, sugiriendo que la isoniazida no es necesaria en el tratamiento. Sin embargo, las tasas de recaídas son elevadas con este régimen (12% a los 5 años).

En caso de resistencia a la rifampicina se han utilizado regímenes con estreptomicina o amikacina, isoniazida a altas dosis (900 mg/día), etambutol (25 mg/kg/día) y sulfametoxazol (1 g/8 horas) que se mantendría hasta 12-15 meses tras la negativización de los cultivos en esputo. En esta situación los aminoglucósidos podrían ser sustituidos por claritromicina (debido a su buena actividad *in vitro*), recomendándose también en pacientes resistentes, con intolerancia a la rifampicina o con SIDA. Las nuevas quinolonas (moxifloxacino) también podrían tener un papel importante en estos casos si bien no existen estudios clínicos que las avalen.

En las linfadenitis en niños, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica.

Mycobacterium avium complex

A pesar de no existir firmes evidencias acerca de cuál es la mejor pauta terapéutica y de no conocerse la historia natural de la enfermedad pulmonar por MAC no tratada, numerosas experiencias clínicas apoyan el tratamiento de la enfermedad cavitaria así como el de las formas menos agresivas (bronquiectasias y nódulos)[1,9].

Actualmente se indica probar frente a claritromicina a todos los aislamientos iniciales no tratados previamente con el fin de establecer su sensibilidad basal guardando la cepa para valorar si aislamientos futuros representan una recaída o reinfección por una nueva cepa[5,9,14]. Prácticamente todas las cepas salvajes son sensibles a esta droga, habiendo mostrado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad diseminada en pacientes con SIDA y de la enfermedad pulmonar en pacientes seronegativos. También es recomendable probarla en las siguientes circunstancias: 1) pacientes que han realizado un tratamiento previo con claritromicina; 2) pacientes con enfermedad diseminada por MAC que previamente estaban en tratamiento profiláctico con claritromicina; 3) pacientes en los que se ha documentado de forma previa un fracaso en el tratamiento o la profilaxis con este antibiótico. Los aislamientos previamente no tratados suelen tener una CMI $\leq$ 4 µg/ml y son considerados sensibles, mientras que las recidivas tras un tratamiento con claritromicina tienen CMI $>$ 32 µg/ml y no responden a la misma. No es habitual encontrar cepas con sensibilidad intermedia por lo que en estos casos deben repetirse los estudios de sensibilidad para aclarar estos resultados. El empleo de azitromicina debe basarse en los resultados de la sensibilidad a claritromicina por ser el primero difícil de probar por su mala solubilidad y existir resistencias cruzadas entre ambos. No existen otros fármacos en los que se haya correlacionado de forma adecuada la sensibilidad *in vitro* con la respuesta clínica por lo que no deben ser probados de forma rutinaria.

El otro fármaco esencial es la rifampicina, que puede presentar problemas al asociarse a claritromicina ya que disminuye las concentraciones séricas de esta última. Estos problemas pueden solventarse empleando rifabutina que, además, tiene una CMI menor frente a MAC (pero suele presentar más problemas de intolerancia en pautas prolongadas y la claritromicina inhibe su eliminación provocando niveles tóxicos), aumentando las dosis de claritromicina o sustituyendo ésta por azitromicina.

Finalmente, el etambutol es el tercer fármaco indicado en asociación con los anteriores (en pacientes con SIDA disminuye la recidiva de bacteriemia junto con claritromicina).

Algunos estudios sugieren que las pautas intermitentes (tres veces por semana) son tan eficaces como los tratamientos continuos. Otros fármacos potencialmente activos incluyen los aminoglucósidos (sobre todo, amikacina), moxifloxacino, linezolid, cicloserina, clofamicina, etionamida o isoniazida si bien no parece que los estudios de sensibilidad ante los mismos aporte ningún beneficio. Es importante individualizar el tratamiento en algunos casos como en las formas no cavitarias con bronquiectasias o en pacientes muy ancianos en que pautas de claritromicina y etambutol pueden ser efectivas y mejor toleradas[1,9].

En aquellos pacientes que muestran negativización de los cultivos de esputo mientras están con el tratamiento pero que, tras finalizarlo, vuelven a mostrar cultivos positivos debe sospecharse un reinfección por una nueva cepa de MAC más que una recaída por la cepa previamente tratada. Más aún, en los casos que han completado 10-12 meses de tratamiento con cultivos repetidamente negativos. Estas reinfecciones suelen ser uniformemente sensibles a los macrólidos. En muchos casos estas reinfecciones están asociadas a la patología estructural de base del paciente (p. ej., bronquiectasias).

En formas pulmonares localizadas, con pobre respuesta al tratamiento o con resistencias, se puede intentar la cirugía si la situación funcional del paciente lo permite. También está recomendada la escisión quirúrgica en niños con linfadenitis cervical (tasa de curación del 95%) y en los casos en los que se presente en forma de nódulo pulmonar solitario. En el caso de bronquiectasias es recomendable asociar pautas de higiene bronquial.

Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento lento

El enfoque terapéutico de estos gérmenes varía enormemente, dependiendo de la especie que produce el cuadro clínico y de su sensibilidad antimicrobiana, existiendo aún muchas lagunas sobre cuándo, cómo y durante cuánto tiempo tratar (Tabla IV). En cualquier caso, la gran mayoría de ellas tienen como base el tratamiento expresado para el complejo *M. avium*, con algunas variaciones específicas para cada especie[5].

En el caso de *M. marinum* puede ir desde la simple observación hasta la escisión quirúrgica. Un tratamiento adecuado sería el que administrase durante 3 meses claritromicina, doxiclina, cotrimoxazol o rifampicina y etambutol.

M. malmoense suele ser sensible a etambutol, rifampicina y estreptomicina. *M. szulgai* es sensible a rifampicina, isoniazida, etambutol y estreptomicina. Por último, el tratamiento recomendado para *M. xenopi* debería incluir etionamida, estreptomicina y etambutol o rifampicina.

Micobacterias de crecimiento rápido

Deben realizarse estudios de sensibilidad en todo aislamiento clínico, así como en los casos de fracaso o recaída. Los resultados estarán disponibles en 3-4 días y serán informados en forma de CMI (puntos de corte estandarizados). Los fármacos a probar incluirán la amikacina, tobramicina (sólo en el caso de *M. chelonae*), cefoxitina, ciprofloxacino, claritromicina (problemas de interpretación con *M. fortuitum*), doxiclina, linezolid, sulfametoxazol y cotrimoxazol[1,5,9,14].

La CMI para imipenem es problemática con los aislamientos de *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. immunogenum* debido a su escasa reproductibilidad, no ocurriendo así con *M. fortuitum*, *M. smegmatis* y *M. mucogenicum*[9].

M. abscessus suele ser sensible a claritromicina, amikacina, cefoxitina y moderadamente sensible a imipenem. Sin embargo, es resistente a quinolonas, doxiciclina y sulfonamidas.

M. fortuitum es sensible a sulfonamidas (100%), quinolonas (ciprofloxacino y ofloxacino; 100%), amikacina (100%), cefoxitina (50%), imipenem (100%), claritromicina (80%) y a doxiciclina (50%). La afectación pulmonar es similar a la producida por *M. abscessus* y es tan frecuente como este último en pacientes que presentan enfermedad gastroduodenal crónica con vómitos de repetición.

M. chelonae es sensible a claritromicina (100%), linezolid (90%) y tobramicina (100%) y modera-

Tabla IV. Principales características de otras micobacterias ambientales

Especie	Epidemiología	Hallazgos clínicos	Sensibilidad
M. genavense	Nunca aislado de suelo o agua Aislado en perros y pájaros domésticos La mayor parte de aislamientos en SIDA	Enfermedad diseminada en SIDA	Amikacina, rifamicinas, quinolonas, estreptomicina, claritromicina (siempre debe estar incluido en el tratamiento)
M. gordonae	Frecuentemente aislado en el ambiente (agua corriente) y en laboratorios Es la MA contaminante más frecuente (sobre todo muestras respiratorias, broncoscopios) Puede afectar a inmunodeprimidos (SIDA; trasplantados, en tratamiento esteroideo, neoplásicos)		Etambutol, rifabutina, claritromicina, linezolid, quinolonas
M. haemophilum	Precisa cultivarse a bajas temperaturas para ser aislado (28-30 °C) Pacientes transplantados, SIDA	Piel, abscesos, linfadenitis	Amikacina, claritromicina, ciprofloxacino, rifampicina, rifabutina Quirúrgico (linfadenitis)
M. immunogenum	Pseudobrotes asociados con contaminación de lavadoras de broncoscopios o líquidos usados en la industria de metales	Piel, articulaciones, catéteres centrales	Amikacina, claritromicina
M. marinum	Aguas almacenadas no cloradas(dulce o salada)	Granuloma de las piscinas (afecta a piel y hueso)	Etambutol + claritromiJcina (4-6 meses) Cotrimoxazol, rifampicina, rifabutina No es necesario hacer test de sensibilidad de forma inicial
M. mucogenicum	Antes se confundía con *M. chelonae* Su aislamiento respiratorio es casi siempre una contaminación	Catéteres centrales, diálisis peritoneal	Aminoglucósidos, cefoxitina, claritromicina, doxiciclina, quinolonas, cotrimoxazol, imipenem
M. malmoense	Suelos y aguas naturales Norte de Europa (linfadenitis en niños y pulmonares)	Pulmonar, linfadenitis, tenosinovitis, cutánea, diseminada	Isoniazida + rifampicina + etambutol + quinolona o macrólido
M. scrofulaceum	Polvo casa, suelo, agua Ha disminuido notablemente tras la aplicación sistemática de cloración de aguas potables	Linfadenitis (niños), pulmonar, diseminada, piel	Pocos datos (hacer pruebas de sensibilidad de todos los aislamientos)
M. simiae	Israel, Cuba, Sudoeste de EE.UU. Aislados en agua corriente (contaminante) Pacientes inmunodeprimidos o con patología previa pulmonar Rara vez patógeno (21%)	Pulmonar, intraabdominal, diseminada (SIDA)	Claritromicina + moxifloxacino + cotrimoxazol Linezolid
M. semegmatis (MCR que incluye en su grupo a *M. wolinskyi* y *M. goodii*)	Rara vez causa infección	Linfadenitis, celulitis, osteomielitis, infección de heridas (esternotomías), catéteres centrales, mamoplastias Pulmonar (neumonía lipoidea)	Sulfonamidas, doxiciclina, imipenem, amikacina, etambutol Tratamiento similar a *M. fortuitum* Resistente a macrólidos
M. szulgai	En raras ocasiones aislado de fuentes ambientales (siempre es patógeno) Enolismo, TBC previa, EPOC	Pulmonar (indistinguible de TBC), tenosinovitis, bursitis, renal, linfadenitis, cutánea	Sensible a todos los tuberculostáticos Isoniazida + rifampicina + etambutol + pirazinamida Macrólidos, quinolonas
M. terrae (complex) Incluye *M. terrae*, *M. triviale*, *M. nonchromogenicum* y *M. hibernae*		Tenosinovitis crónica de la mano, pulmonar (26%)	Macrólido + etambutol Ciprofloxacino, linezolid
M. ulcerans	Aguas naturales de zonas tropicales (África, Asia, Sudamérica)	Úlcera de Buruli (piel) Jóvenes	Quirúrgico Claritromicina y rifampicina como adyuvantes tras cirugía
M. xenopi	Aislado en aguas salvajes, suelo, agua corriente (broncoscopios) Brotes nosocomiales Canadá, Europa (Reino Unido) Afecta a pacientes con EPOC	Pulmonar, partes blandas, articulaciones	Claritromicina + rifampicina+ etambutol + isoniazida Es útil el moxifloxacino Valorar cirugía en casos seleccionados o como tratamiento adyuvante

damente sensible a imipenem y amikacina (50 y 60%, respectivamente). Es siempre resistente a cefoxitina. La pauta de tratamiento recomendada para la enfermedad debe incluir siempre claritromicina y un segundo agente en función de las sensibilidades *in vitro* que se mantendrán 12 meses tras la negativización de los cultivos de esputo.

El tratamiento de estas MA es complejo ya que presentan numerosas resistencias, necesitan con frecuencia fármacos por vía intravenosa, con numerosas toxicidades y pautas de larga duración. Por este motivo y por su lenta progresión puede estar indicada una actitud expectante en algunas circunstancias (pacientes ancianos, con escasa sintomatología atribuible o enfermedad no cavitaria). Por otra parte, es muy importante el germen causante, de forma que las tasas de éxito son muy elevadas en el caso de infecciones por *M. fortuitum* respecto a *M. abscessus* donde es habitual el fracaso terapéutico y se han descrito elevadas tasas de mortalidad (68%).

Los regímenes recomendados quedan reflejados en la tabla III. A pesar de que estas pautas suelen obtener buenos resultados iniciales rara vez son curativos. Habiéndose descritos cepas de *M. abscessus* resistentes a claritromicina lo que dificulta aún más el tratamiento. En algunos casos se indican pautas intermitentes (semanas o meses) con claritromicina o azitromicina en monoterapia o asociada a fármacos parenterales, como forma de controlar la sintomatología del paciente y enlentecer la progresión de la enfermedad. Por estas razones la única opción curativa en el caso de enfermedad pulmonar por *M. abscessus* es la quirúrgica, que se indica en formas localizadas y en pacientes capaces de tolerar la cirugía resectiva.

De los nuevos fármacos es importante destacar la actividad de linezolid (600 mg/12-24 horas) que es muy activo frente a *M. fortuitum* y *M. chelonae* y parece también eficaz frente a *M. abscessus* (50%) asociado a claritromicina. La telitromicina es efectiva *in vitro* frente a *M. chelonae*, pero su actividad es variable frente a *M. abscessus*.

La infección cutánea suele ser secundaria a un trauma o a una infección quirúrgica, resolviéndose muchas de ellas espontáneamente o tras desbridamiento quirúrgico.

Infecciones pulmonares por hongos. Aspergilosis

Existen más de 100.000 especies de hongos ampliamente repartidos por el mundo, pero sólo una veintena son agentes habituales de infecciones respiratorias en el hombre. Con excepción de la *Candida albicans*, levadura endógena, el resto de los hongos son de procedencia exógena. La mayoría son saprofitos e inofensivos, pero pueden volverse patógenos cuando se presentan condiciones favorables en el organismo huésped, son los hongos oportunistas (*Aspergillus, Pseudallescheria, Monosporium, Mucor, Rhizopus, Penicillium, Candida, Cryptococcus,* etc.). Otros hongos, patógenos *per se*, producen enfermedades en individuos sanos; son hongos de importación, como los dimórficos procedentes de zonas endémicas de América, Asia y África (*Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Paracoccidioides*)[24]. *Aspergillus* sólo origina un 1,1% de las infecciones fúngicas, si bien es considerado como el principal agente causal de neumonía fúngica de origen hospitalario[25].

Su diagnóstico es, en muchos casos, problemático. Los hongos aislados en esputo pueden ser patógenos o simplemente comensales saprofitos. Algunos estudios[26] han demostrado que la colonización por *Candida* es habitual en muestras respiratorias obtenidas por lavado alveolar (LBA), aspirado traqueal o en cepillos estériles de pacientes críticos. Por estos motivos, es preciso aislar el hongo en muestras biópsicas obtenidas por procedimientos invasivos (broncoscopia, toracoscopia o toracotomía), en muestras estériles o en la diseminación a órganos no contiguos por vía hematógena.

En la mayor parte de las series de micosis pulmonares el hongo más frecuentemente aislado es el *Aspergillus* (60%), seguido de *Cryptococcus* (20%) y de *Candida* (14%)[25].

Existen numerosos factores relacionados con el incremento en la frecuencia de micosis pulmonares. Entre ellos las alteraciones de la inmunidad celular (tratamiento esteroideo, quimioterapia o el SIDA), junto con procesos que se asocian a neutropenia (neoplasias hematológicas). El empleo de antibióticos de amplio espectro en pacientes críticos provoca el sobrecrecimiento de especies de

Candida en el tracto gastrointestinal que, en ciertos casos, pueden invadir el torrente sanguíneo. La alimentación parenteral y el empleo de catéteres intravasculares, sondas urinarias y tubos torácicos también pueden favorecer la aparición de micosis invasivas[27]. Sin embargo, en algunos pacientes no es posible encontrar claros factores de riesgo predisponentes.

La elevada mortalidad de las micosis invasivas se ha relacionado con el estado inmunitario del paciente (enfermedad de base, recuento de neutrófilos), tratamiento antibiótico previo, origen nosocomial, extensión radiográfica y con la presencia de fallo respiratorio[25].

Aspergilosis pulmonar

El *Aspergillus* es un hongo ampliamente distribuido en el suelo asociado a restos orgánicos en putrefacción, polvo y alimentos. También ha sido aislado en sistemas de ventilación de hospitales incluso en medios asépticos (quirófanos). Existen unas 200 especies pero sólo algunas son patógenas para el hombre. *Aspergillus fumigatus* (causa más del 80% de las infecciones en el hombre), *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* son las más comunes, pero otras, como *A. terreus*, *A. clavatus*, *A. nivens* y *A. nidulans* también se han asociado a patología humana. Su adquisición ocurre a partir de reservorios inanimados mediante la inhalación de sus esporas. El germen crece mejor a 37 °C y el tamaño de las esporas permite su fácil deposición en el pulmón, dando lugar a diversos síndromes clínicos. En raras ocasiones estos cuadros pueden evolucionar de uno a otro en el mismo paciente (p. ej., un aspergiloma puede evolucionar a una aspergilosis invasiva)[28].

Aspergiloma

Es la manifestación más común (50%); también conocida como "bola fúngica", está compuesta por masas de micelios, células inflamatorias, fibrina, moco y restos tisulares, en el interior de una cavidad pulmonar preexistente. Aunque puede ser producida por otros hongos (*Zygomicetos, Fusarium*), las especies de *Aspergillus* son las más frecuentes (sobre todo, *A. fumigatus*). Su incidencia es desconocida y el factor predisponente más habitual es el antecedente de una cavidad residual previa (tuberculosis [70-80%], bronquiectasias, bullas, quistes bronquiales, neoplasia o infarto pulmonar). El dato patológico fundamental es la ausencia de invasión del parénquima circundante o de los vasos sanguíneos.

Su curso clínico es variable, pudiendo permanecer años sin causar síntomas aunque es frecuente la aparición de hemoptisis (50-60%)[29] de severidad variable (por erosión vascular, endotoxinas del hongo o por fricción mecánica con la pared). La mortalidad asociada a la misma oscila entre el 2 y el 14%. Otros síntomas son menos específicos y están más asociados a la enfermedad de base, pudiendo aparecer: dolor torácico, disnea, malestar general, sibilancias, fiebre, sobreinfección bacteriana de la cavidad o del propio aspergiloma[30]. En la mayor parte de los casos la lesión permanece estable, pero en un 10% puede disminuir de tamaño o incluso resolverse espontáneamente sin tratamiento (raras veces aumenta de tamaño).

Son factores de mal pronóstico: enfermedad de base severa, aumento de tamaño, presencia de inmunosupresión, incremento en el título de IgG específica, aparición de hemoptisis importante o repetida y la infección por el VIH.

Su diagnóstico suele ser casual, mostrándose como una masa móvil en el interior de una lesión cavitada con el signo de la semiluna en la periferia (estas alteraciones son mejor valoradas con la TAC). La pleura cercana suele estar engrosada y debe tenerse en cuenta que no siempre es posible objetivar el movimiento de la "bola fúngica" con los cambios de posición. Los resultados obtenidos con la realización de RMN nos pueden ser útiles en determinados casos en los que necesitemos mayor resolución de imagen para identificar la lesión[31].

El cultivo de esputo es negativo hasta en el 50% de los casos aunque los anticuerpos IgG específicos (precipitinas) son casi siempre positivos (existen falsos negativos en casos de aspergiloma por especies distintas a *A. fumigatus* o en pacientes en tratamiento esteroideo). Los test cutáneos son positivos en una minoría de los pacientes. Sin embargo, el hallazgo de una masa dentro de una cavidad

pulmonar y cultivos de esputos positivos para *Aspergillus*, respalda firmemente el diagnóstico de aspergiloma. En casos de resolución espontánea las precipitinas se negativizan en los meses siguientes, reapareciendo en casos de recaída.

No se recomienda tratamiento en pacientes asintomáticos ya que no hay claras evidencias que indiquen que exista respuesta a los diversos tratamientos antifúngicos (estos fármacos no son capaces de alcanzar concentraciones eficaces en el interior de la cavidad), ni siquiera cuando se han administrado por vía inhalatoria, endoscópica o intracavitaria. El itraconazol se ha probado en diversos trabajos[32] con resultados variables (en algunos se ha empleado a dosis de 400 mg/día durante 6 meses con negativización de las precipitinas). En pacientes con hemoptisis severa están indicadas las técnicas de embolización intraarterial, al menos con éxitos temporales. El tratamiento quirúrgico se asocia a una elevada mortalidad (7-23%) relacionada con la enfermedad de base, neumonías, complicaciones cardiacas o desarrollo de formas invasivas de aspergilosis. También es frecuente la aparición de complicaciones postoperatorias (hemotórax, fístula broncopleural, empiema o fallo respiratorio).

Por todo lo anterior, se recomienda el tratamiento habitual en caso de hemoptisis moderada (reposo, oxigenoterapia, antitusivos, drenaje postural). La cirugía sólo estará indicada en casos de hemoptisis masiva y en pacientes con una reserva cardiopulmonar aceptable.

Aspergilosis crónica necrotizante (aspergilosis semiinvasiva)[28,33,34]

Es un proceso destructivo crónico e indolente habitualmente producido por *A. fumigatus*. En este caso existe invasión tisular del pulmón afecto y no precisa una cavidad preexistente (aunque en casos puede desarrollarse un aspergiloma secundario a la necrosis del parénquima). Se diferencia de la aspergilosis invasiva en su curso crónico, lenta evolución (meses o años) y en la ausencia de invasión vascular o diseminación hematógena a otros órganos.

Afecta a personas de edad media o avanzada con patología respiratoria previa (EPOC, tuberculosis residual, fibrosis postradioterapia, neumoconiosis). También se ha descrito en pacientes moderadamente inmunodeprimidos (diabéticos, desnutridos, en tratamiento esteroideo, artritis reumatoide). La sintomatología es inespecífica (fiebre, tos, expectoración, pérdida de peso), todo ello de larga evolución. La radiografía evidencia infiltrados fibrocavitarios en lóbulos superiores o segmentos apicales de lóbulos inferiores, en el 50% de los casos es posible encontrar aspergilomas asociados y es frecuente el engrosamiento de la pleura adyacente.

El diagnóstico se confirma con la evidencia histológica de invasión tisular y el aislamiento del hongo en cultivo, sin embargo el rendimiento de la punción transtorácica o de la biopsia transbronquial es pobre, por lo que suele aceptarse un diagnóstico basado en los siguientes criterios:

- Hallazgos clínicos y radiográficos compatibles.
- Aislamiento del hongo en cultivos de esputo o muestras broncoscópicas.
- Exclusión razonable de otras etiologías (tuberculosis activa, micobacteriosis, otras micosis).

Los anticuerpos IgG específicos son positivos en más del 90% de los pacientes, al igual que las reacciones inmediatas con tests cutáneos.

En estos casos está siempre indicado iniciar tratamiento antifúngico. La respuesta a anfotericina B intravenosa suele ser favorable, aunque el tratamiento de elección es el itraconazol por su vía de administración y menor toxicidad. La cirugía sólo estaría indicada en formas localizadas, en casos de intolerancia al tratamiento antifúngico, en pacientes con buena situación y en aquellos con enfermedad activa a pesar de un tratamiento médico adecuado. El pronóstico a largo plazo es incierto si bien algunas series señalan que la mayoría de los pacientes (70%) sobreviven más de 2 años y que la mortalidad está relacionada con causas distintas a la micosis.

Aspergilosis invasiva[28,35,36]

Afecta a sujetos inmunocomprometidos (leucemias en aplasia [29%], trasplantados de médula ósea [32%] y pulmón, neoplasias en quimioterapia, tratamiento corticoideo a altas dosis, SIDA [8%]). *A. fumigatus* es el agente causal en el 50-

60% de casos, seguido de *A. flavus*. También están implicados en infecciones nosocomiales (quirófanos, UCI). La neutropenia es el factor de riesgo más importante, estimándose que provoca el 7,5% de todas las infecciones en pacientes neutropénicos tras quimioterapia de leucemia mielógena aguda. Este riesgo se incrementa con la duración de la neutropenia y se estima que llega a ser del 1% por día durante las tres primeras semanas, incrementándose posteriormente a un 4% por día. En raras ocasiones (2%) acontece en pacientes inmunocompetentes o con otras patologías menos severas (alcoholismo, hepatopatías crónicas, cetoacidosis diabética o en EPOC avanzados en tratamientos esteroideos)[37].

De inicio brusco o insidioso, con síntomas respiratorios inespecíficos. Algunos de éstos pueden inducir la sospecha diagnóstica, el dolor pleurítico (por infartos pulmonares secundarios a la invasión vascular) y la hemoptisis de severidad variable, sobre todo en pacientes neutropénicos con trombocitopenia[38].

La radiografía de tórax muestra infiltrados progresivos de tipo alveolar con tendencia a la cavitación. Las lesiones más sugestivas son las opacidades redondeadas, infiltrados de base pleural y la cavitación. La presencia de derrame es poco habitual. La TAC de alta resolución es de gran ayuda ya que permite un diagnóstico más precoz. Los hallazgos más típicos son los nódulos múltiples, el signo del halo (signo precoz mostrando una zona de baja atenuación correspondiente a zonas hemorrágicas alrededor de nódulos) y, el signo de la semiluna aérea (secundaria a necrosis alrededor del nódulo que se correlaciona con recuperación de la neutropenia y es un dato tardío)[39]. A pesar de su especificidad, no son patognomónicos de aspergilosis invasiva (hallazgos similares en zigomicosis y nocardiosis).

En pacientes severamente inmunodeprimidos puede diseminarse por vía hematógena afectando al sistema nervioso central, piel, riñones, tubo digestivo, corazón o hígado, con una mortalidad muy elevada.

El diagnóstico se basa en la demostración de hifas septadas ramificadas (45º) invasivas en tejido pulmonar obtenido por biopsia. Las tinciones más usadas son la plata-metenamina y el PAS. Otros hongos pueden tener una apariencia similar (*Fusarium, Scedosporium*) por lo que es preciso el aislamiento del hongo en cultivo. Aunque el aislamiento en esputo puede indicar colonización, en pacientes inmunodeprimidos puede ser la única evidencia de aspergilosis invasiva. El aislamiento en esputo tiene un valor predictivo positivo de entre el 80-90% en pacientes con leucemia o trasplante de médula ósea. Por el contrario, la negatividad del esputo no excluye el diagnóstico ya que ocurre en hasta el 70% de los pacientes con formas invasivas. Los hemocultivos rara vez conducen al diagnóstico. La especificidad del LBA es del 97% pero su sensibilidad es baja (30-50%). La biopsia transbronquial no parece incrementar los resultados del LBA y es una técnica peligrosa en estos pacientes. La biopsia pulmonar abierta es la prueba de referencia, a pesar de que puede tener falsos negativos y es muy arriesgada.

Las precipitinas no son de utilidad ya que suelen ser negativas o de positividad tardía. Se pueden realizar pruebas para detectar antígeno circulante de la pared celular (galactomanano) en suero, lavado alveolar y orina con una elevada sensibilidad y especificidad (mediante ELISA)[40], así como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), siendo útil en aquellos casos en los que el resultado sea negativo, para descartar enfermedad[41].

El tratamiento es difícil y la mortalidad es muy elevada a pesar de los nuevos avances terapéuticos (Tabla V). El pronóstico depende de la precocidad en el inicio del tratamiento, de la presencia de diseminación y de la recuperación de la inmunodepresión. El fármaco más empleado es la anfotericina B y, aunque la duración del mismo es desconocida, se recomienda mantenerlo hasta que desaparezca la inmunosupresión y se objetiva una clara respuesta terapéutica, la cual es muy variable (20-80%). El itraconazol no es recomendable ya que las tasas de respuesta parcial o completa son del 39% y la de fracasos supera el 25%. En general se recomienda en las formas menos severas o como tratamiento de mantenimiento tras el control de la infección con anfotericina B. Las combinaciones de anfotericina B

Tabla V. Principales antifúngicos, modo de administración y pautas de tratamiento

Indicaciones	Antifúngicos
• Aspergilosis invasiva (se recomienda AmBisome 2,3 mg/kg/día hasta dosis media acumulada de 2,8 g) • Candidiasis invasiva • Criptococosis • Mucormicosis (se recomienda AmBisome a dosis de 2,3 mg/kg/día hasta dosis total de 3 g). Valorar asociar cirugía resectiva	**Anfotericina B:** • B-desoxicolato (convencional)*: 0,5-1,5 mg/kg/24-48 h i.v. en 500 cc glucosado 5% (precipita con SSF) o añadida a Intralipid® 10-20% (agitar enérgicamente). Administrar en 2-4 h. Alcanzar dosis total en varios días (2-4). Añadir 1.000 U de heparina a la preparación y 25 mg de hidrocortisona. Iniciar con dosis de prueba de 1 mg • Liposómica (AmBisome®)†: 1-5 mg/kg/día diluir en glucosado al 5% (concentración 0,5 mg/ml). Usar dosis prueba (1 mg). Infundir en 60 minutos • Complejo lipídico § (Abelcet®): 3-5 mg/kg/día. Administrar en 500 cc de glucosado 5% (perfusión 2,5 mg/kg/h). Usar dosis prueba (1 mg) • Dispersión coloidal#: 3-5 mg/kg/día. Administrar en 500 cc glucosado 5% (perfusión 0,5 mg/kg/h). Usar dosis prueba (1 mg) **Caspofungina:** (Caspofungin MSD®)¶ 70 mg i.v. (1er día) 50 mg/día (continuación) Diluir en 250 cc de SSF en 60 minutos
• Candidiasis bronquial crónica, formas pseudotuberculosas • Criptococosis	**Fluconazol** (Diflucan®)**: 400-800 mg/día.. Administrar diluido a un ritmo de perfusión de 200 mg/h
• Candidiasis invasivas (+ anfotericina B)	**Flucitosina** (Ancobon® comp. de 500 mg y Ancotil® inyectables de 2,5 g)††: 37 mg/kg 6 h v.o. o i.v. (administrar en 40 minutos)
• Aspergiloma ? • Aspergilosis invasiva 200-400 mg/día (3-6 meses) asociado a anfotericina B en casos severos	**Itraconazol** (Soporanox® cápsula de 100 g e inyectables de 250 mg)‡‡: 200-400 mg/día v.o. o i.v. (en dos dosis diarias) Administrar diluido en SSF en una hora **Voriconazol** (Vfend® comp. de 50-200 mg y inyectable de 200 mg)§§: 6 mg/kg/12 h (1er día). 4 mg/kg/12 h (continuación) o 200 mg/12 h v.o. Diluir en glucosado 5% o SSF (ritmo de perfusión 3 mg/kg/h)

**La administración conjunta con flucitosina puede ser sinérgica frente a* Candida *y* Aspergillus*, mientras que con azoles puede ser antagónica. Dosis superiores a 50 mg/día no parecen aumentar las concentraciones plasmáticas, aunque son más efectivas en micosis invasivas por hongos moderadamente sensibles.*
†Dosis de 1 mg/kg se indican en tratamiento del paciente febril neutropénico sin respuesta a antibióticos, en infecciones probables por Aspergillus *o por* Candida*. En infecciones por hongos filamentosos, del SNC o especies de* Candida *distintas a* C. albicans*, se recomiendan dosis superiores a 3 mg/kg.*
§Utilizar dosis de 5 mg/kg en hongos filamentosos, especies de Candida *distintas a* C. albicans *o afectación del SNC.*
#Aunque la dosis habitual es de 3-4 mg/kg/día al ser menos eficaz frente a Aspergillus *se recomiendan dosis de 6 mg/kg/día en este caso.*
¶Fungicida frente a Candida *y fungistático frente* Aspergillus*. El* Cryptococcus neoformans *es resistente. Actividad variable frente a micosis endémicas (p. ej.,* Histoplasma*). Muestra actividad sinérgica o aditiva con anfotericina B.*
***Activo frente a* Candida albicans *(otras especies muestran niveles de resistencia variables),* Cryptococcus neoformans *y micosis endémicas.* Aspergillus*,* Mucor*,* Pseudallescheria *son resistentes. La rifampicina disminuye sus niveles y aumenta los de anticoagulantes orales, ciclosporina, anticomiciales, teofilinas, antidiabéticos, antihistamínicos y metadona.*
††Activa frente a especies de Candida*,* Cryptococcus neoformans *y algunas cepas de* Aspergillus*. La administración conjunta con anfotericina B o azoles es aditiva o sinérgica frente a* Cryptococcus *y* Candida*.*
‡‡Espectro similar al fluconazol incluyendo Aspergillus*. Algunas especies de* Candida *son resistentes. Numerosas interacciones farmacológicas (similares al fluconazol)*
§§Fungicida frente a Aspergillus *y fungistático frente a* Candida*. Activo frente a* Candida*,* Aspergillus*,* Cryptococcus neoformans*,* Pseudallescheria *y hongos endémicos. Numerosas interacciones farmacológicas (anticomiciales, rifampicina, omeprazol, ciclosporina, anticoagulantes orales).*

con otros fármacos (5-flucitosina, itraconazol, rifampicina, ketoconazol) no parecen más eficaces.

En cuanto a la cirugía sólo está indicada en casos de hemoptisis masivas o en lesiones residuales localizadas en pacientes con inmunosupresión persistente. Los resultados son pobres en formas multifocales, trasplantados de médula ósea o pacientes en ventilación mecánica. Finalmente el papel de los factores estimulantes de colonias como tratamiento adyuvante no está claro.

Otra forma invasiva es la afectación pleural, que es muy rara. Ocurre por contaminación de una cavidad pleural residual si existe fístula broncopleural. Radiográficamente puede adoptar forma de micetoma con engrosamiento pleural o provocar un empiema fúngico. También existe la bronquitis aspergilar muco-membranosa, que cursa con un síndrome obstructivo con tos, sibilancias y disnea, expectorándose, en ocasiones, moldes bronquiales que son cultivos puros del hongo. La broncoscopia suele ser diagnóstica al encontrar material gelatinoso, marrón-rojizo con abundantes hongos y sin evidencia de invasión de la pared bronquial en las biopsias. Es más habitual en pacientes con fibrosis quística, trasplante pulmonar o SIDA[24].

Aspergilosis inmunoalérgicas

En estas formas los antígenos del hongo que coloniza el árbol bronquial de sujetos susceptibles induce la producción de anticuerpos IgE y IgG responsables de reacciones de tipo I y de tipo III, respectivamente. Se liberan mediadores inflamatorios que producen broncoespasmo, edema y eosinofilia. Por otro lado, se pueden formar inmunocomplejos *in situ* que liberan más mediadores, pudiendo llegar a provocar un daño bronquial crónico y fibrosis.

Asma aspergilar

En pacientes atópicos y es similar a otros tipos de asma extrínseca. El hongo se comporta como un neumoalergeno a través de reacciones de hipersensibilidad tipo I.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)[24-28,42]

Es una reacción de hipersensibilidad, a menudo en pacientes con asma atópica o fibrosis quística, que ocurre cuando los bronquios son colonizados por *Aspergillus*, dando lugar a episodios repetidos de obstrucción bronquial, inflamación e impactación mucoide que puede conducir a la formación de bronquiectasias, fibrosis, y compromiso respiratorio. Cursa con asma, eosinofilia pulmonar y sanguínea e infiltrados pulmonares cambiantes. Se estima que ocurre en el 7-14% de pacientes con asma corticodependiente y en el 6% de enfermos con fibrosis quística. Pueden presentar fiebre o expectoración de tapones mucosos con abundantes *Aspergillus*. Radiográficamente y, junto con los infiltrados, pueden aparecer atelectasias segmentarias y/o subsegmentarias. Con el tiempo aparecen bronquiectasias proximales (TAC) y, en casos muy avanzados, cambios fibróticos permanentes. Anatomopatológicamente puede encontrarse: neumonía eosinófila, impactación mucoide bronquial y granulomatosis broncocéntrica (de forma aislada o en conjunto).

En las pruebas de función pulmonar, vamos a encontrar que la mayoría de los pacientes tienen obstrucción al flujo aéreo con una disminución de FEV1 y un aumento del volumen residual, encontrándose una respuesta positiva al test broncodilatador en menos del 50% de los pacientes. Las personas con bronquiectasias o fibrosis asociada pueden presentar una mezcla de patrón obstructivo y restrictivo.

Como datos de laboratorio, destacar la eosinofilia sanguínea, aumento de IgE sérica (> 1.000 U/ml), precipitinas frente a *Aspergillus* (90% de los casos), pruebas cutáneas positivas, tanto inmediata mediadas por IgE (90-100% casos) como semitardías mediadas por IgG (30-80% casos). La prueba más específica es la demostración de IgE e IgG específica frente a *Aspergillus* (RIA, ELISA o contrainmunoelectroforesis cruzada).

A pesar de todo esto, no hay ninguna prueba específica para establecer el diagnóstico de ABPA. La principal razón para llevar a cabo el diagnóstico es que son pacientes que van a responder a la terapia con glucocorticoides, y la detección y tratamiento precoz puede reducir el riesgo de progresión a fibrosis pulmonar.

Para el diagnóstico se suelen emplear una serie de criterios (Rosenberg)[24]:

- **Criterios mayores:** asma, infiltrados cambiantes y bronquiectasias centrales, eosinofilia sanguínea, reactividad cutánea inmediata, IgE superior a 1.000 U/ml, precipitinas contra *Aspergillus*, IgE e IgG específica frente a *Aspergillus*.
- **Criterios menores:** expectoración de tapones de moco, impactos mucosos, eosinofilia en

Tabla VI. Fases de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y actitud terapéutica

Fases	Hallazgos	Actitud y comentarios
I (aguda)	Asma IgE elevada Eosinofilia sanguínea Infiltrados pulmonares IgG e IgE específica +	Raras veces se establece el diagnóstico en esta fase Prednisona 0,5 mg/kg/día (2 semanas y progresiva retirada en función de evolución clínica [3-6 meses])
II (remisión)	Descenso de IgE (no se normaliza) Ausencia de eosinofilia Radiografía tórax normal Descenso de IgG e IgE específica (no desaparición)	No tratar en función de síntomas
III (exacerbación)	Similar a estadio I Seguimiento: niveles de IgE	Similar a estadio I
IV (corticodependiente)	IgE elevada (puede ser normal) TAC: bronquiectasias centrales	Necesidad de tomar corticoides (prednisona 15-30 mg/día) de forma crónica para evitar exacerbaciones Gran parte de ABPA se diagnostican en esta fase
V (fibrótica)	Disnea, cianosis, acropaquias, cor pulmonale IgE y eosinofilia sanguínea normales o elevadas	En raras ocasiones se llega a esta fase Los corticoides son ineficaces

esputo, aislamiento de *Aspergillus* en esputo y reacción cutánea tardía.

Se precisan al menos 6 de los criterios mayores para establecer un diagnóstico de sospecha. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con alveolitis alérgica extrínseca, otras eosinofilias pulmonares y el asma atópica con infiltrados pulmonares. Con posterioridad, estos criterios se han modificado para permitir un diagnóstico precoz antes de que se desarrollen cambios irreversibles (bronquiectasias). Aquellos pacientes sin bronquiectasias se considerarían ABPA-seropositivos y precisarían como criterios mínimos: asma, reactividad cutánea inmediata, IgE > 1.000 U/ml, infiltrados cambiantes, y niveles elevados de IgE e IgG específicas[28].

En cuanto a su evolución se han establecido varios estadios (Paterson)[24] que definen la situación clínica del paciente y su reversibilidad en base al tratamiento corticoideo: aguda; remisión, exacerbación, asma corticodependiente y fibrótico (Tabla VI). Los pasos entre estadios no siempre son correlativos. Los corticoides inhalados no son eficaces para prevenir el daño pulmonar asociado a este proceso. Algunos estudios han encontrado buenos resultados utilizando itraconazol oral (200 mg/12-24 horas durante meses o de mantenimiento) con reducción de la dosis de corticoides y de los niveles de IgE.

Alveolitis alérgica extrínseca

En pacientes no atópicos expuestos a inhalación masiva de esporas. Produce un cuadro de neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda (heno mohoso [*A. fumigatus*], humidificadores domésticos [*A. fumigatus, A. umbrosus*], manipuladores de malta [*A. clavatus*]). El cuadro clínico es similar al de otras alveolitis alérgicas. En estos casos no hay asma, ni eosinofilia, la IgE sérica es normal y no hay colonización aspergilar del árbol bronquial. Debido a su mecanismo patogénico es frecuente la presencia de precipitinas IgG y de reactividad cutánea tardía (respuestas tipos III y IV). El tratamiento se basa en evitar la exposición y el empleo de corticoides en formas graves[28].

Otras micosis pulmonares[24,25]

Candidiasis broncopulmonar

Se trata de un hongo levaduriforme endógeno, de distribución mundial, saprofito de la piel y el tubo digestivo desde donde puede volverse invasivo en situaciones especiales (tratamiento antibiótico, corticoides e inmunosupresores). La especie más frecuente es la *C. albicans* aunque otras también son potencialmente patógenas (*C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. krusei* o *C. parapsilosis*), si bien la afectación broncopulmonar por estos últimos es rara.

Pueden ocasionar varios síndromes clínicos, como la candidiasis crónica bronquial en casos asociada a muguet que puede llegar a producir ulceraciones bronquiales. La afectación pulmonar por *Candida* acostumbra a ser de origen hospitalario, cursa en forma de neumonía primaria asociada o no a diseminación sanguínea y tiene una elevada mortalidad (70%). Radiológicamente se presenta como infiltrados bronconeumónicos y es propia de recién nacidos y prematuros. Otras formas menos frecuentes incluyen las formas pseudotuberculosas (con adenopatías mediastínicas) y las formas abscesificantes o pseudotumorales[43].

En general las formas crónicas responden a fluconazol, siendo preciso el empleo de anfotericina B asociada o no a 5-flucitosina en los casos más severos.

Criptococosis

El *C. neoformans* es una levadura encapsulada, de distribución mundial (su hábitat es el suelo contaminado por excrementos de aves, sobre todo palomas). Actualmente es una de las micosis oportunistas más importantes, afectando a sujetos con defectos innatos o adquiridos de la inmunidad celular, síndromes linfoproliferativos, trasplantados, en tratamiento inmunosupresor o a pacientes con SIDA. Penetra por el aparato respiratorio desde donde puede diseminarse por vía hematógena con particular tropismo por el sistema nervioso central, la piel y los huesos.

La infección pulmonar puede conducir a: 1) nódulos fibróticos subpleurales de alrededor de 1 cm (únicos o múltiples); 2) torulomas o lesiones granulomatosas de mayor tamaño (de hasta 6 cm que pueden cavitarse); 3) diseminación miliar en ambos pulmones; 4) infiltrados intersticiales. La presencia de adenopatías o el derrame pleural son infrecuentes[44]. Son fácilmente identificables con tinciones especiales en los tejidos afectos (PAS, azul-alcián, mucicarmín). Los síntomas pueden ser agudos o subagudos (tos, hemoptisis, dolor torácico o fiebre), en casos con afectación meníngea y cutánea.

Su diagnóstico se basa en la detección del hongo en muestras respiratorias y su cultivo (Saboraud a 30-37º). También puede emplearse el antígeno criptococócico en líquidos biológicos (LBA, LCR, suero, orina) con títulos superiores a 1/8 (aglutinación en látex).

El tratamiento se basa en anfotericina B con o sin 5-flucitosina. Esta última suele ser mal tolerada por pacientes infectados por el VIH (pancitopenia) por lo que suele ser sustituida por fluconazol (400 mg/día) durante 8-10 semanas. No suele requerir tratamiento en inmunocompetentes por su tendencia natural a la resolución espontánea. Los pacientes con SIDA tienen un alto riesgo de recaída por lo que suele indicarse tratamiento profiláctico con fluconazol (200 mg/día) hasta que mejora su situación inmunológica.

Mucormicosis pulmonar

Es un hongo filamentoso de distribución universal que afecta a pacientes con alteraciones de la función fagocítica de macrófagos alveolares y polimorfonucleares (cetoacidosis diabética, leucemia, linfomas). La clínica es inespecífica y suele producir infiltrados uni o multifocales con tendencia a la cavitación. Su mortalidad es muy elevada (80%), requiriendo para el diagnóstico la presencia del hongo (hifas no septadas de pared gruesa) en secreciones bronquiales o muestras de tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catanzaro A, Daley CL, eds. Clinics in Chest Medicine. Lung Disease due to nontuberculous mycobacterial infections. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.

2. French AL, Benator DA, Gordin FM. Nontuberculous mycobacterial infections. Med Clin North Am 1997; 81: 361-79.
3. Caminero JA, Medina MV, Rodríguez de Castro Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero JA, Fernández-Fau L, eds. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Capítulo 83. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1389-419.
4. Medina MV, Sauret J, Caminero JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. Med Clin (Barc) 1999; 113: 621-30.
5. Caminero JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. En: UICTER, eds. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París: 2003. p. 370-90.
6. Martínez-Moragón E, Menéndez R, Palasí P, Santos M, López Aldeguer J. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiólogicas, clínicas y curso evolutivo. Arch Bronconeumol 2001; 37: 281-6.
7. Glassroth J. Pulmonary disease due to Nontuberculous Mycobacteria. Chest 2008; 133: 243-51.
8. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common Nontuberculous Mycobacteria. Chest 2006; 129: 1653-72.
9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.
10. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider Jr. DE. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease in the United States. Results from a national survey. Am Rev Respir Dis 1987; 135 (5): 1007-14.
11. Jenkins PA. The epidemiology of opportunist mycobacterial infections in Wales, 1952-1978. Rev Infect Dis 1981; 3: 1021-23.
12. Kaustova J, Chmelik M, Ettlova D, Hudec V, Lazarova H, Richtrova S. Disease due to Mycobacterium Kansasii in the Czech Republic: 1984-1989. Tuber Lung Dis 1995; 76: 205-9.
13. Salfinger M, Pfyffer GE. The new diagnostic mycobacteriology laboratory. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 961-79.
14. Wallace RJ, Cook JL, Glassroth J, Griffith DE, Olivier KN, Gordin F. American Thoracic Society: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: S1-S25.
15. Hall L, Doerr KA, Wohlfiel SL, Roberts GD. Evaluation of the Micro-Seq system for identification of mycobacteria by 16S ribosomal DNAsequencing and its integration into a routine clinical mycobacteriology laboratory. J Clin Microbiol 2003; 41: 1447-53.
16. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1271-8.
17. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y et al. Nontuberculous mycobacteria: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 828-34.
18. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1989; 149: 2201-5.
19. Woodring JH, Vandiviere HM, Melvin IG et al Roentgenographic features of pulmonary disease caused by atypical mycobacteria. South Med J 1987; 80 (12): 1488-97.
20. Lynch DA, Simlone PM, Fox MA et al. CT features of pulmonary Mycobacterium avium complex infection. J Comp Assist Tomograph 1995; 19 (3): 353-60.
21. Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH et al. Pulmonary manifestations of mycobacterium intracellulare infection. Am J Med 1979; 67: 449-53.
22. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM et al. Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 1989; 321 (13): 863-8.
23. Jenkins PA, Banks J, Campbell IA, Smith PA. Research Comitte, British Thoracic Society. Mycobacterium kansasii pulmonary infection. A prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. Thorax 1994; 49: 442-5.
24. Cubillo Marcos JM, Ruiz de Oña Lacasta JM. Infecciones broncopulmonares por Hongos, parásitos y protozoos. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Capítulo 84. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1421-36.
25. Kuan-Yu Chen, Shiann-Chin Ko, Po-Ren Hsueh, Kwen-Tay Luh, Pan-Chyr Yang. Pulmonary Fungal Infection. Emphasis on microbiological spectra, patient outcome and prognostic factors. Chest 2001; 120: 177-84.
26. El-Biary M, Torres A, Fábregas NJ et al. Significance of the isolation of Candida species form respiratory simples in critical ill, non-neutropenic patients. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 583-90.
27. Anaissie E, Solomkin JS. Fungal infection. En: Meakins JL, ed. Surgical infections: diagnosis and treatment (vol 1). New York, NY: Scientific American; 1994. p. 411-25.
28. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Chest 2002; 121: 1988-99.

29. Glimp, RA, Bayer, AS. Pulmonary aspergilloma. Diagnostic and therapeutic considerations. Arch Intern Med 1983; 143: 303.
30. Massard G, Roeslin N, Wilhm JM et al. Pleuropulmonary aspergilloma: Clinical spectrum and results of surgical treatment. Ann Thorac Surg 1992; 54: 1159.
31. Fujimoto K, Meno S, Nishimura H et al. Aspergilloma within cavitary lung cancer: MR imaging findings. AJR Am J Roentgenol 1994; 163: 565.
32. Jennings TS, Hardin TC. Treatment of aspergillosis with itraconazole. Ann Pharmacother 1993; 27: 1206-11.
33. Sarraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ et al. Chronic necrotizing aspergillosis: approach to management. Chest 1997; 112: 541-8.
34. Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. Mayo Clin Proc 1996; 71: 25-30.
35. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment, and outcomes: I3 Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 250-60.
36. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazol therapy for invasive aspergillosis. Am J Med 1994; 97: 135-44.
37. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2007; 45: 205.
38. Hachem R, Sumoza D, Hanna H et al. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? Cancer 2006; 106: 1581.
39. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis 2007; 44: 373.
40. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Groupand the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813.
41. Donnelly JP. Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: getting closer but still a ways to go. Clin Infect Dis 2006; 42: 487.
42. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy 2005; 60: 1004.
43. Franquet T, Muller NL, Lee KS et al. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: Thin-section CT findings. Radiology 2005; 236: 332.
44. Yang CJ, Hwang JJ, Wang TH et al. Clinical and radiographic presentations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients. Scand J Infect Dis 2006; 38: 788.

48

Fibrosis quística del adulto

A. Padilla Galo, F.J. Carboneros de la Fuente, I. Gaspar García, J.J. Cebrián Gallardo

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave más frecuente en la raza blanca. Su primera descripción clínica fue realizada por Andersen en 1938[1], pero no fue hasta 1989 cuando el gen de la fibrosis quística fue identificado[2].

La FQ es causada por la alteración de un único gen (el RTFQ, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) que se transmite según un patrón mendeliano autosómico recesivo. Su locus se encuentra, en la especie humana, en el brazo largo del cromosoma 7. El gen RTFQ se expresa específicamente en pulmón, páncreas, glándulas sudoríparas, hígado, glándulas salivales, conductos deferentes y colon, órganos afectados en la FQ. El RTFQ se comporta como un canal de cloro y las mutaciones de este gen dan lugar a un defecto en el transporte del cloro en las células epiteliales de los aparatos respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y glándulas sudoríparas[3]. La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada fundamentalmente con la afectación pulmonar y sus complicaciones. Por otro lado, la prevalencia de la desnutrición en la FQ es elevada y el empeoramiento del estado de nutrición guarda una relación directa con el descenso de la función pulmonar. Se trata por tanto de una patología muy compleja que requiere ser abordada de forma integral en su tratamiento y seguimiento. Por ello, es necesario que los pacientes sean atendidos en centros de referencia y por unidades multidisciplinares[4].

Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes regiones de determinados países han mostrado resultados muy variables en la frecuencia de la enfermedad. Por otra parte, los estudios de detección neonatal tampoco han servido para conocer la incidencia real, presentando diferencias entre regiones de un mismo país, posiblemente debido a la distribución asimétrica del gen mutado en las distintas poblaciones[5]. Según lo reflejado en la mayoría de las publicaciones sobre FQ, su prevalencia en la población caucásica es de 1 en 2.500 individuos, siendo la frecuencia de portadores de 1 cada 25. Alrededor del 25-30% de la población puede ser portadora asintomática de la enfermedad.

En la población caucásica la mutación más frecuente en los pacientes con FQ es una pérdida de tres pares de bases del exón 10 del gen RTFQ (DF508). La mutación G542X, que es la más frecuente después de la DF508, es entre dos y tres veces más frecuente en España que en el resto de la población europea. La correlación entre genotipo y fenotipo es clara para la insuficiencia pancreática exocrina (IPE)[6] y también se ha demostrado para el grado de severidad de la enfermedad pulmonar[7] en adultos con FQ. Resumiendo, la FQ es

la enfermedad letal de herencia mendeliana recesiva más frecuente en la población caucásica, con una incidencia muy variable según cada región o país.

A lo largo de las últimas décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia de las personas con FQ[8]. Esto se debe a múltiples factores, entre los que destacan: 1) la mejora del diagnóstico tanto en población pediátrica (por la mayor sensibilización y el despistaje neonatal), como adulta (con un mayor diagnóstico de formas leves); 2) el tratamiento integral en unidades de FQ; 3) los avances recientes en la terapia antibiótica (oral, inhalada e intravenosa) y en otros tratamientos crónicos para mantener la función pulmonar; 4) la incorporación de las enzimas pancreáticas "acidorresistentes" en los años 80, y 5) un correcto seguimiento nutricional[9].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se trata de una enfermedad donde se produce una alteración de la función de las glándulas exocrinas y se puede presentar bajo diferentes formas clínicas, algunas de ellas estrechamente relacionadas con la edad del paciente.

Afectación respiratoria

Se pueden afectar todos los niveles de las vías respiratorias. Es la responsable de la mayor proporción de morbimortalidad en la FQ y, junto con la malabsorción, el modo más frecuente de presentación. La padecen más del 95% de los pacientes, aunque los grados de afectación son variables. Los cambios pulmonares más precoces son la hipertrofia de las glándulas bronquiales, seguida de taponamiento mucoso y obstrucción de las pequeñas vías respiratorias. Con el paso del tiempo y la infección posterior dará lugar a la formación de bronquiectasias que predominan en lóbulos superiores. Los tres gérmenes que colonizan con mayor frecuencia las vías aéreas de estos pacientes son: *S. aureus*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. La afectación aguda y crónica del parénquima pulmonar produce pérdida de tejido, fibrosis extensa y cambios en la mecánica del pulmón y de las vías respiratorias. Las lesiones secundarias de la vascularización pulmonar y de la bronquial en los pacientes con enfermedad avanzada pueden dar origen a hemoptisis. Cuando existe hipoxemia grave y obstrucción de las vías respiratorias, a menudo, se desarrolla hipertensión pulmonar, que produce insuficiencia ventricular derecha progresiva[10].

Existen formas fenotípicas con poca o nula traducción clínica durante la infancia, que pueden manifestarse en la edad adulta[11]. La FQ diagnosticada en la edad adulta difiere considerablemente de la forma de presentación en la infancia. Aproximadamente el 90% de los pacientes presentan clínica respiratoria con alteración de la función pulmonar leve-moderada o incluso normal, y tan sólo un 15% tienen insuficiencia pancreática. Aunque la mayoría de los pacientes presentan bronquiectasias difusas, la colonización bronquial crónica por *P. aeruginosa* es menos frecuente, predominando otros gérmenes, como *H. influenzae* y *S. aureus*. La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una complicación frecuente de esta enfermedad, y puede ser el motivo de sospecha clínica en adultos[12].

Afectación digestiva

Esta enfermedad afecta potencialmente a todos los órganos abdominales con función secretora. La insuficiencia pancreática que produce malabsorción de grasas y proteínas está presente en la mayoría de los casos (85%). Se suele manifestar con deposiciones abundantes, fétidas y con características grasas. En los pacientes con insuficiencia pancreática no tratada aparecen deficiencias de vitaminas liposolubles, carencia calórica, retraso del desarrollo y del crecimiento y otras manifestaciones, como prolapso rectal en niños. Aproximadamente, el 5% de los pacientes nacen con íleo meconial. Otras alteraciones son: reflujo gastroesofágico, pancreatitis aguda recurrente, enfermedad hepática (colestasis crónica, inflamación, fibrosis e incluso cirrosis), hipertensión portal, trastornos de las vías biliares extrahepáticas y la colopatía fibrosante[13].

La malnutrición crónica y la falta de crecimiento son problemas reconocidos en la población de pacientes con FQ. El empeoramiento del estado de nutrición guarda una relación directa con el des-

censo de los parámetros de función pulmonar, y se comporta como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en personas con FQ[14]. La interacción entre estos dos factores, nutrición y función pulmonar, posee gran relevancia porque, al descender de forma paralela, influirían sobre la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia del paciente.

Afectación de senos paranasales

En casi la totalidad de los pacientes con FQ es posible demostrar opacificación de los senos paranasales en las radiografías y algunos tienen síntomas de sinusitis crónica. Otros problemas pueden ser: poliposis nasal, anosmia, cefaleas y complicaciones como el mucocele.

Alteraciones endocrino-metabólicas

La alteración de la función endocrina del páncreas es una manifestación tardía en el proceso de la enfermedad. La diabetes mellitus de estos enfermos no corresponde a ninguno de los clásicos tipos 1 y 2, y se denomina "diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística". Raramente conduce a cetoacidosis, por lo que suele ser asintomática en dos tercios de los pacientes en el momento del diagnóstico. Pueden desarrollar retinopatía, nefropatía y neuropatía[15].

Afectación genitourinaria

El 95% de los varones no son fértiles debido a la azoospermia, por la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una forma de presentación en adultos jóvenes como manifestación única de la enfermedad, aun con prueba de sudor negativa.

Afectación de las glándulas sudoríparas

La pérdida crónica de sal por el sudor y otros fluidos puede producir una depleción electrolítica grave y un síndrome pseudo-Bartter. En épocas de calor, puede ocasionar deshidratación hiponatrémica y alcalosis hipoclorémica grave, que requiera intervención inmediata. En ocasiones, puede ser la forma de debut de la enfermedad.

Alteración esquelética

La osteopenia y la osteoporosis son hallazgos frecuentes en los pacientes adultos con FQ. Otras alteraciones esqueléticas son el retraso en la edad ósea y la osteoartropatía hipertrófica.

Otras

Hipertrofia de glándulas salivales, hemorragias retinianas, etc.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico no es fácil y sigue siendo un tema de actualidad. Durante los últimos años se han modificado los criterios de diagnóstico, tanto los clínicos como los de laboratorio, incorporando nuevas pruebas diagnósticas y modificando el significado de las ya utilizadas (Figura 1 y Tabla I).

En el estudio y seguimiento de los pacientes con FQ es fundamental la detección de la desnutrición ya que la intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar[16]. Como mínimo la historia clínica debe recoger, en adultos, el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la pérdida de peso en el tiempo. Se recomienda utilizar como criterio absoluto de desnutrición valores de IMC $< 18{,}5$ kg/m^2[9].

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) proporciona información adicional sobre el impacto de esta enfermedad que no se puede obtener mediante otras pruebas puramente somáticas, como las pruebas de función pulmonar o el estado nutricional. Además, es una herramienta útil para describir los resultados de una forma comprensible tanto para los profesionales de la salud como para el paciente y su familia. Algunos parámetros clínicos, como el FEV1 o el índice de masa corporal, tienen valor pronóstico sobre la morbimortalidad, pero son pobres predictores de la sensación de falta de bienestar. Para cuantificar todo esto es necesario un instrumento de medida válido y de confianza. En adultos con FQ se han em-

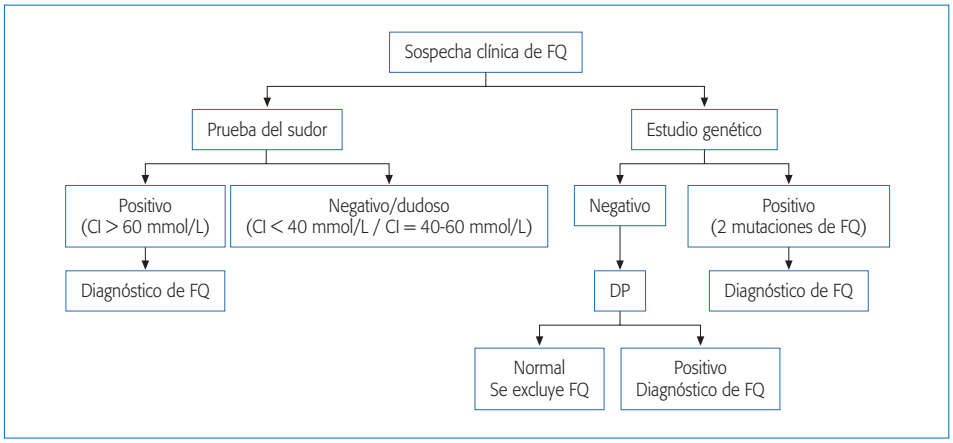

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de FQ. Tomada de: Maíz L, Baranda F, Coll R, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2001; 37: 316-24. DP: diferencia de potencial nasal.

Tabla I. Criterios de diagnóstico

Presencia de uno o más criterios clínicos
- Características fenotípicas: enfermedad respiratoria o digestiva compatible o ausencia bilateral de conductos deferentes
- Historia familiar de fibrosis quística (hermano o primo)
- Cribado neonatal positivo (elevación tripsinemia inmunorreactiva)

Una o más pruebas que evidencien disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana
- Concentración de cloro en el sudor > 60 mmol/L en dos ocasiones
- Detección de dos mutaciones de fibrosis quística
- Alteración de la diferencia del potencial nasal

Tomado de: Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998; 132 (4): 589-95.

pleado cuestionarios, genéricos como el SF-36, si bien no parece discriminar bien entre los distintos grados de gravedad de la enfermedad ni detecta cambios en la CVRS cuando ésta progresa. El Cuestionario Respiratorio de St. George ha sido recientemente validado en español para población adulta con FQ[17].

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con FQ debe ser realizado en unidades especializadas por un equipo multidisciplinario que incluya neumólogos, especialistas en endocrino y nutrición, gastroenterólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, psicólogos, etc. El objetivo principal de abordaje de la afección respiratoria será intentar frenar el deterioro de la función respiratoria, controlar la clínica y facilitar el drenaje de secreciones. El trasplante pulmonar es la alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica en fase terminal[12].

Tratamiento de la agudización (Tablas II y III)

Los antibióticos, facilitar la eliminación de las secreciones y el tratamiento del broncoespasmo asociado constituyen la base del tratamiento de las agudizaciones[18]. El objetivo del tratamiento antibiótico es volver a la situación basal clínica y funcional previa a la exacerbación. En la reagudización leve-moderada debe utilizarse la vía oral siempre que sea posible, con antibióticos de amplio espectro que cubran los gérmenes más comúnmente aislados en estos pacientes, habitualmente en ciclos de 14 días de duración. En la grave se requiere tratamiento intravenoso (i.v.) con uno o más fármacos según la sensibilidad del germen causante, a dosis altas durante 14 a 21 días para intentar con-

Tabla II. Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas

Comentario	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
		Agudización	
Empírico, cubrir microorganismos previamente aislados. Modificar en función del cultivo de esputo			10-21 días (excepción con azitromicina que se recomienda durante 3 -5 días)
• Agudización leve:			
– *H. influenzae*	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	Amoxicilina 1-2 g/8 h v.o. Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. o azitromicina 500 mg/24 h v.o.	
– *S. aureus*	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h v.o.	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	
– *Pseudomonas*	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o.	Levofloxacino 750 mg/24 h v.o.	
• Agudización grave o sin respuesta a v.o.:			
– *H. influenzae*	Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h i.v.	Ceftriaxona 2 g/24 h i.v.	
– *Pseudomonas*	Ceftazidima 2 g/8 h i.v. + Amikacina 15-20 mg/kg/24 h i.v. + Tobramicina 5-10 mg/kg/24 h i.v. o amikacina 15-20 mg/kg/24 h i.v.	Imipenem 1 g/8 h o piperacilina/tazobactam 4 g/8 h o aztreonam 2 g/8 h o cefepime 2 g/8 h o meropenem 2 g/8 h o ciprofloxacino 400 mg/12 h i.v.***	
		Colonización inicial	
– *Pseudomonas*	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. + Tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado Continuar el antibiótico inhalado	Tratamiento i.v. con dos fármacos + Tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado Continuar el antibiótico inhalado	3 semanas 3-12 meses
		Infección bronquial crónica	
– *H. influenzae*	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. o amoxicilina 1-2 g/8 h v.o. o	Prolongada, depende del control de la
– *S. aureus*	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h v.o.	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	infección (mantener
– *Pseudomonas*	Tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días* o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h inhalado**		esputo mucoso)
– *Burkholderia cepacia*	Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h v.o.	Doxiciclina 100 mg/12 h v.o. o tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días*	
– *Stenotrophomonas*	Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h v.o.	Doxiciclina 100 mg/12 h v.o.	

Los antibióticos referidos son los más utilizados, la selección de éstos, de otros o de sus combinaciones depende del microorganismo aislado y de su antibiograma. Las dosis referidas son las recomendadas en población adulta.
**Valorar en casos de infección bronquial de difícil control administrar ciprofloxacino oral u otro antibiótico inhalado durante los periodos de descanso.*
***La dosis de colistimetato de sodio depende del tipo de nebulizador utilizado, un nebulizador con menor volumen residual como I-neb permite utilizar menor dosis (1 mU/12 h).*
****Es aconsejable reservar ciprofloxacino para su administración oral. Pueden utilizarse otras combinaciones dependiendo del antibiograma.*
v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa.
Tomada de: Vendrell M, De Gracia J, Olveira C et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 44 (11): 629-40.

Tabla III. Antibióticos en FQ. Vía de administración y dosis

		Pauta < 50 kg	Pauta > 50 kg
Ticarcilina	i.v.	200-300 mg/kg/día (3-4 dosis)	2-4 g/6-8 h
Piperacilina/tazobactam	i.v.	200-300 mg/kg/día (3-4 dosis)	2-4 g/6-8 h
Ticar/clavulánico	i.v. o i.m.	200-300 mg/kg/día (3-4 dosis)	3 g Ticar/4-8 h
Ceftazidima	i.v. o i.m.	100-150 mg/kg/día en 3 dosis	1-3 g/8 h
Cefepima	i.v. o i.m.	10-150 mg/kg/día en 3 dosis	1-3 g/8 h
Aztreonam	i.v. o i.m.	100-150 mg/kg/día (3-4 dosis)	1-3 g/8 h
Imipenem	i.v. o i.m.	40-60 mg/kg/día (3-4 dosis)	0,5-2 g/6-8 h
Meropenem	i.v.	40-60 mg/kg/día (3-4 dosis)	0,5-2 g/6-8 h
Tobramicina	i.v. o i.m. Inhalada	3-10 mg/kg/día (1-3 dosis) 300 mg/12 h	160 mg/8 h 300 mg/12 h
Amikacina	i.v. o i.m.	15-20 mg/kg/día (1-3 dosis)	0,5-1 g/12 h
Cloranfenicol	Oral o i.v.	70-100 mg/kg/día (en 4 dosis)	0,5-1 g/6-8 h
Rifampicina	Oral o i.v.	10-20 mg/kg/día	600 mg/24 h
Ciprofloxacino	Oral	20-30 mg/kg/día en 2 dosis	500-750 mg/12 h
	i.v.	15 mg/kg/día en 2 dosis	400 mg/8-12 h
Levofloxacino	Oral o i.v.		500 mg/12-24 h
Moxifloxacino	Oral o i.v.		400 mg/12-24 h
Doxiclina	Oral o i.v.	2-4 mg/kg/día en 1-2 dosis	100 mg/12 h
Minociclina	Oral o i.v.	4 mg/kg/día en 2 dosis	100 mg/12 h
Cotrimoxazol	Oral, i.v., i.m.	6/30-12/60 mg/kg/día en 2 dosis	160/800 mg/12 h
Vancomicina	i.v.	40 mg/kg/día (2-4 dosis)	500 mg/6 h o 1 g/12 h
Teicoplanina	i.v. o i.m.	10 mg/kg/día en 3 dosis	400 mg/12-24 h
Colistina	i.v.o i.m. Inhalada	50.000 U/kg/día en 3 dosis 50.000 U/kg/día (2-3 dosis)	2.000.000 U/8 h 2.000.000 U/8-12 h

seguir la máxima eficacia con la mínima inducción de resistencias[19]. Siempre debe tenerse en cuenta el riesgo de colonización por *P. aeruginosa* (antibioterapia u hospitalización reciente, enfermedad grave, aislamientos previos de *Pseudomonas*). La vía i.v. se utilizará en casos de agudizaciones graves, infección bronquial crónica por microorganismos resistentes a los antibióticos por vía oral, falta de respuesta al antibiótico oral y en agudizaciones por *Pseudomonas* cuando no se haya aislado con anterioridad. Las exacerbaciones que requieren tratamiento i.v. se han asociado con un descenso de la función pulmonar en niños y con un deterioro en la CVRS. Por esta razón los estudios clínicos y epidemiológicos incluyen el número y severidad de las exacerbaciones para valorar curso, pronóstico y complicaciones de la enfermedad[20].

Tratamiento de la colonización/infección bronquial (Tablas II y III)

Las diferencias entre colonización inicial, intermitente, crónica e infección bronquial crónica, los microorganismos más frecuentes y el procesamiento microbiológico de las muestras respiratorias se espe-

cifican en el capítulo "Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias no FQ". La elección del antibiótico y la vía de administración dependen del germen aislado en esputo, de forma repetida, en fase estable.

- En el primer aislamiento de *P. aeruginosa* en esputo en los pacientes en fase estable se debe iniciar tratamiento (incluyendo quinolonas orales y tobramicina o colistina inhaladas)[21] ya que puede retrasar la infección bronquial crónica[22].
- En pacientes con infección bronquial crónica el tratamiento se basa en la administración prolongada de antibiótico y en facilitar el drenaje de secreciones. El objetivo es romper el círculo vicioso de infección-inflamación reduciendo tanto la carga bacteriana como la respuesta inflamatoria y, con ello, el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones, así como el deterioro de la función pulmonar. La elección del antibiótico depende del microorganismo causante de la infección y de su antibiograma. La pauta y el tiempo de administración dependen del control de la infección. La vía de administración puede ser oral o inhalada[18,23]. En el caso de infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* la vía de administración antibiótica más frecuentemente recomendada es la inhalada[24,25]. Los antibióticos inhalados deben administrarse con nebulizadores específicos para este fin.

Tratamiento de la inflamación bronquial

El tratamiento prolongado con corticoides orales o ibuprofeno no está recomendado por sus efectos secundarios. Está indicado el uso de macrólidos en la infección bronquial crónica por *Pseudomonas* o por otros microorganismos con control clínico difícil a pesar de un tratamiento adecuado[18]. El uso de azitromicina a corto plazo mejora la función pulmonar, la CVRS y disminuye los marcadores sistémicos de inflamación[26]. Se recomienda a dosis de 250-500 mg, 3 días a la semana, durante 3-6 meses. Los corticoides inhalados (CI) se deben utilizar en pacientes con clínica de hiperreactividad bronquial[27].

Tratamiento de la hiperreactividad bronquial

Se utilizarán broncodilatadores (BCD) y CI. Los BCD mejoran la movilidad ciliar y facilitan el aclaramiento de secreciones. Se recomienda la administración de BCD de acción rápida antes de la realización de fisioterapia y la aerosolterapia antibiótica[18].

Rehabilitación respiratoria

Los pacientes deben entrar en programas de rehabilitación respiratoria dirigidos por profesionales especializados, donde se instruyan en las técnicas y se supervisen periódicamente, con el objetivo de facilitar la eliminación de secreciones y mejorar tanto la tolerancia física como la CVRS[12]. En pacientes con afectación pulmonar grave hay que asegurar que se mantenga una adecuada oxigenación durante el proceso.

- **Fisioterapia respiratoria.** El objetivo es facilitar la eliminación de secreciones y se recomienda en pacientes que presentan secreción bronquial superior a 30 ml/día, un mínimo de dos veces al día, siempre después del tratamiento broncodilatador y antes de administrar antibióticos inhalados. Incluye varias técnicas que pueden combinarse, sin existir suficiente evidencia acerca de cuál es la más efectiva. Se recomienda individualizarlas para facilitar el cumplimiento[18].
- **Ejercicio.** La actividad física facilita la eliminación de secreciones de la vía aérea y, en programas supervisados, enlentece la pérdida de la función pulmonar[24]. Previene también la aparición de osteoporosis. El ejercicio físico aeróbico mejora la tolerancia física y la CVRS. Los pacientes con un mayor grado de entrenamiento físico presentan una mayor supervivencia. Para prescribir un programa de ejercicio se debe valorar la capacidad funcional del paciente mediante una prueba de esfuerzo[12]. Se recomienda practicar ejercicio de moderado a intenso durante 30 minutos al día, de 3 a 4 veces por semana o, en su defecto, una actividad física moderada todos los días, además de las técnicas de fisioterapia[28].

Tratamientos adyuvantes

- **Mucolíticos.** La bromhexina o el manitol pueden facilitar la eliminación de secreciones[18]. La solución salina hipertónica nebulizada y la DNasa pueden reducir las agudizaciones en la FQ con afectación pulmonar leve o moderada[24].
- **Vacunaciones.** Se aconseja la administración de las vacunas antigripal y antineumocócica[18].

Tratamiento nutricional

Debido a que las personas con FQ tienen un riesgo importante de desarrollar malnutrición como consecuencia de balances energéticos negativos se recomienda que su ingesta habitual aporte entre el 120 y 150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de su misma edad, sexo, peso y talla[29]. Aunque lo ideal para estimar el gasto energético basal sería la calorimetría indirecta (ya que las fórmulas habitualmente empleadas para personas sanas lo infraestiman sistemáticamente)[30], a nivel práctico y para estimar los requerimientos calóricos teóricos totales, solemos aplicar las fórmulas convencionales aplicando factores de corrección según la actividad física y grado de enfermedad. Debe ofrecerse consejo dietético individualizado lo antes posible con el objetivo de mejorar la ingesta calórica, sobre todo en pacientes con enfermedad grave o mayor riesgo de desnutrición[31]. En el tratamiento de la FQ el consejo dietético junto con la fortificación de la dieta habitual, utilizando alimentos altamente energéticos (por ejemplo, en forma de batidos, chucherías, frutos secos, snacks, cremas, fritos, aceite añadido a las comidas elaboradas, etc.) pueden ser eficaces en incrementar las calorías totales ingeridas[9]. Es posible alcanzar los requerimientos estimados en más del 75% de los pacientes adultos sin necesidad de emplear (salvo de forma puntual en reagudizaciones) suplementos dietoterápicos[32]. Se recomienda añadir suplementos orales en personas con IMC < 20 kg/m^2, o bien > 20 kg/m^2 si están perdiendo peso de forma aguda (especialmente en las agudizaciones e ingresos). Se utilizarán fórmulas poliméricas e hipercalóricas, sobre todo si se requiere restricción de líquidos. En situaciones de alto estrés metabólico (valores de albúmina < 3 g/dl) es recomendable que sean, además, hiperproteicas. El empleo de fórmulas altas en grasas no debe ser la norma. En caso de diabetes concomitante, las fórmulas con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados mejoran el control metabólico.

Tratamiento de la IPE y la afectación hepática

Los pacientes con IPE toleran perfectamente una dieta alta en grasa si son tratados con enzimas pancreáticas a las dosis adecuadas. Así, en la mayoría, es posible alcanzar unos porcentajes de absorción de grasa entre el 85 y el 95% de la ingesta con las nuevas formulaciones del mercado[29].

En caso de afectación hepática, el ácido ursodesoxicólico administrado precozmente parece retrasar la evolución hacia cirrosis, aunque cuando ya se ha instaurado debe plantearse el trasplante hepático asociado al pulmonar o en solitario, si el estado pulmonar es satisfactorio.

Suplementación de micronutrientes[9]

- **Vitaminas.** Todos los pacientes con IPE deben recibir suplementación con vitaminas liposolubles A, D y E en su presentación liposoluble[29]. No obstante, se propone para todos los pacientes (con y sin IPE) la suplementación con vitamina E debido a su efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica.
- **Minerales y oligoelementos.** En muchos pacientes es necesario suplementar con cloruro sódico en situaciones de ejercicio intenso, fiebre, hipersudoración y/o con altas temperaturas. Puede ser necesaria la adición de preparados de magnesio en pacientes tratados con aminoglucósidos durante largos periodos. El calcio se suplementará en caso de que la dieta sea deficitaria o en presencia de osteoporosis. El hierro se debe prescribir según el hemograma y sus niveles plasmáticos. El cinc también debe suplementarse si los niveles se encuentran bajos; no obstante, los niveles séricos normales no siempre descartan un déficit, por lo que se recomienda su uso en pacientes

con IPE no controlada y si existe déficit de vitamina A asociada.

- **Ácidos grasos.** Se ha propuesto la suplementación dietética con diversos ácidos grasos como una forma de modular la respuesta proinflamatoria en la FQ. Los estudios en humanos han demostrado que es posible mejorar el perfil de ácidos grasos en la FQ, disminuir parámetros inflamatorios y, en algunos casos, mejorar parámetros clínicos relacionados con el pronóstico de los pacientes. No obstante, son necesarios más estudios para poder realizar recomendaciones clínicas.

Tratamiento de las complicaciones pulmonares[12]

Neumotórax

Su incidencia es de aproximadamente un 1% al año, incrementándose con la edad y la gravedad de la enfermedad. Se recomienda un tratamiento conservador siempre que sea posible. Si es superior al 20% del volumen del tórax afectado o compromete la función respiratoria, hay que colocar tubo de drenaje. En caso de persistencia o recidiva, es preciso resecar las bullas. La pleurodesis por vía toracoscópica puede realizarse mecánicamente o por láser. La toracoscopia puede ser complicada por la dificultad para colapsar el pulmón, las adherencias pleurales y la disminución de la elasticidad pulmonar. La pleurodesis mecánica extensa o la instilación de sustancias esclerosantes deberían evitarse para disminuir los riesgos en una futura cirugía del trasplante pulmonar.

Hemoptisis

Más del 50% de los pacientes presentan algún episodio de hemoptisis que, en la mayoría de los casos, se produce en el contexto de una exacerbación infecciosa y se solventa con su tratamiento. Es más frecuente en los adolescentes y en los adultos. Además de las medidas habituales en cualquier hemoptisis masiva, debe instaurarse tratamiento antibiótico intravenoso. Se debe evitar el uso de fármacos que interfieran con la coagulación (antiinflamatorios no esteroides, antibióticos derivados de la penicilina), sustancias inhaladas irritantes (antibióticos) y fisioterapia respiratoria al menos en las primeras 24 a 48 h después del episodio. La broncofibroscopia debe realizarse siempre que sea posible para localizar el origen de la hemorragia y aplicar medidas tópicas. Si la hemorragia no cesa con la broncoscopia, debe llevarse a cabo una embolización selectiva de las arterias bronquiales patológicas. La cirugía de resección pulmonar sólo está indicada cuando no es posible controlar la hemoptisis con lo anterior, el origen de la hemorragia está bien localizado y existe riesgo vital.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

La prevalencia de la ABPA en la FQ oscila entre un 2 y un 15%. El diagnóstico es difícil en los pacientes con FQ, ya que la clínica y los hallazgos tanto radiológicos como de laboratorio pueden ser similares a los detectados en la propia FQ. La positividad de los parámetros inmunológicos (IgE e IgG frente a *Aspergillus fumigatus*), junto con una elevación de las cifras de IgE total en un paciente con aumento de la tos, sibilancias, infiltrados pulmonares o con un deterioro de la función respiratoria que no responda al tratamiento convencional, debe valorarse esta complicación. Los esteroides por vía oral son el tratamiento de elección, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, inicialmente a diario durante dos semanas y con posterioridad manteniendo la misma dosis a días alternos durante al menos 3 a 6 meses según las evoluciones clínica, radiológica e inmunológica. En aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los esteroides o que presentan importantes efectos secundarios, se puede plantear el itraconazol.

Insuficiencia respiratoria crónica

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria debe dirigirse contra los factores patogénicos desencadenantes (secreciones bronquiales espesas, infección endobronquial, edema e inflamación de la mucosa, broncoconstricción, agotamiento muscular e insuficiencia cardiaca). Por ello debe intensificarse el tratamiento habitual y administrar oxígeno con los mismos criterios que en la enferme-

dad pulmonar obstructiva crónica. Puede valorarse la indicación de la ventilación mecánica no invasiva en los pacientes con importantes desaturaciones nocturnas de oxígeno e hipercapnia. La ventilación mecánica invasiva está indicada en los pacientes con una insuficiencia respiratoria aguda potencialmente reversible, y en aquellos pacientes en lista de espera de trasplante pulmonar con un importante deterioro respiratorio.

Los criterios de indicación de trasplante pulmonar son: a) FEV1 ≥ 30% del teórico, hipoxemia y/o hipercapnia grave; b) deterioro respiratorio progresivo (aunque su FEV1 sea mayor del 30% del teórico), evidenciado por un aumento de la frecuencia y duración de las exacerbaciones pulmonares graves; y c) complicaciones pulmonares con riesgo vital, como la hemoptisis masiva recurrente.

La monitoriazación así como el tratamiento global de la enfermedad se expone en las Tablas IV y V.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen DH. Cystic fibrosis in the pancreas and its relationship to celiac disease. Am J Dis Child 1938; 56: 344-99.
2. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. Science 1989; 245: 1073-80.
3. Martínez MT, García G. Fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2000; 36 (Supl 4): 13-20.
4. Kerem E, Conway S, Elborn S et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cystic Fibros 2005; 4: 7-26.
5. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. Ann Hum Genet 2007; 71: 194-201.
6. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients whith cystic fibrosis. N Eng J Med 1993; 329: 1308-13.
7. De Gracia J, Mata F, Álvarez A et al. Genotype-Phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax 2005; 60: 558-63.
8. Cystic Fibrosis Foundation 2005. Patient registry 2004 annual report. Betheshda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2005.
9. Olveira G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. Nutr Hosp 2008; 23 (Supl 2): 71-86.
10. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. State of the art. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1229-56.
11. De Gracia J, Álvarez A, Mata F et al. Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes. Med Clin (Barc) 2002; 119: 605-9.
12. Maíz L, Baranda F, Coll R et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2001; 37: 316-24.
13. Pérez-Aguilar F, Berenguer J. Fibrosis quística y aparato digestivo: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapeúticas. Med Clin 1998; 111: 508-15.
14. Kerem E, Corey M, Kerem BS et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis -analysis of the most common mutation (DF508). N Engl J Med 1990; 323: 1517-22.
15. Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B et al. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. Chest 2004; 125: 1s-39s.
16. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. Clin Nutr 2000; 19: 387-94.
17. Padilla A, Olveira G, Olveira C et al. Validez y fiabilidad del Cuestionario Respiratorio de St. George en población adulta con fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2007; 43: 205-11.
18. Vendrell M, De Gracia J, Olveira C et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y Tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 44 (11): 629-40.
19. Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3: Management. Thorax 2008; 63 (2):180-4.
20. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and Pathogenesis. Thorax 2007; 62: 360-7.
21. Ratjen F. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2006; 12 (6): 428-32.
22. Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas infection of the lungs. Thorax 2000; 55: 355-8.
23. Cantón R, Cobos N, De Gracia J et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por Pseudomonas aeruginosa en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2005; 41 (Supl 1): 1-25.
24. Bell SC, Robinson PJ. Exacerbations in cystic fibrosis: 2: Prevention.Thorax 2007; 62: 723-32.
25. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2003: CD001021.

Tabla IV. Monitorización del paciente con FQ

Prueba recomendada	Niños	Adultos (> 18 años)
Visita clínica rutinaria	3 meses o antes si indicación	3 meses o más frecuente si indicación
Evaluación multidisciplinaria	Anual	Anual
Educación del paciente	Constante	Constante
Evaluación psicosocial: • Dirigida • Detallada	 3 meses o más frecuente Anual	 3 meses o más frecuente Anual
Consejo genético	Al diagnóstico o por petición	Por necesidad y anterior al embarazo
Cultivo de esputo y sensibilidad (incluidos bacterias, hongos y micobacterias atípicas)	3 meses o antes si indicación	3 meses o antes si indicación
Pruebas de función pulmonar • Espirometría • Test de función pulmonar • Test de ejercicio	 3 meses o según indicación Anual Si indicación	 3 meses o según indicación Anual Si indicación
Evaluación nutricional • Talla y peso • Circunferencia del brazo • Evaluación de consumo calórico • Evaluación nutricional	 3 meses o antes si indicación Anual Anual Anual	 3 meses o antes si indicación Anual Anual
Rx o TAC torácica	Estable: Cada 2-3 años o si está indicado por signos o síntomas Infecciones frecuentes o disminución de función pulmonar: Al menos anualmente Durante agudizaciones pulmonares	Estable: Cada 2-3 años o si está indicado por signos o síntomas Infecciones frecuentes o disminución de función pulmonar: Al menos anualmente Durante agudizaciones pulmonares
Oximetría ($SatO_2$) • Reposo • Durante el ejercicio • Durante el sueño	 Cada 3 meses o si está indicado Si está indicado Si está indicado	 Cada 3 meses o si está indicado Si está indicado Si está indicado
Pruebas de laboratorio • Sistemático sangre • Sistemático orina • Función hepática • Albúmina • Electrolitos y estado ácido-básico • Glucosa en sangre • Anticuerpos ABPA (IgE) • Vitaminas A y E • Vitamina D • T. protrombina/INR • Testosterona basal	 Anual o antes si está indicado Anual Anual (repetir, si anormal) Anual Anual Anual 10-16 años: cada 2 años + de 16 años: anual Anual Anual Anual (otoño) Anual Si está indicado	 Anual o antes si está indicado Anual Anual (repetir, si no es normal) Anual Anual Anual Anual Anual Anual Anual Si está indicado
Evaluación menstrual	A los 10 años, después anualmente	Anual o antes si está indicado
Valoración desarrollo pubertad	Al cumplir 10 años	
Densidad ósea (DEXA scan)	Basal, antes de los 18 años: antes para valorar riesgos (esteroides, malnutrición)	Basal, cada 2-5 años si es normal Anual, si factores de riesgo

Adaptada de: Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Practice Foundation Guidelines for Cystic Fibrosis. Bethesda, MD. 1997.

Tabla V. Tratamiento global en FQ

Situación	Tratamiento	Programa/duración
Malabsorción	Enzimas pancreáticas	Todas las comidas – toda la vida
	Supresión ácida	Crónico - si está indicado
	Suplemento vitaminas	Diariamente - toda la vida
	Suplemento nutricional	Diariamente - si está indicado
	Tubo alimentación enteral	Crónico - si está indicado
Obstrucción vía aérea	Fisioterapia manual	Diariamente - toda la vida
	Fisioterapia mecánica	Diariamente - toda la vida
	Mucolíticos	Diariamente - crónico
	Broncodilatadores	Diariamente - crónico
Infección	Antibióticos orales	Agudo - 14 días o más
	Antibióticos i.v.	Agudo - 14 a 21 días
	Antibióticos inhalados	Agudo - 14 a 28 días
		Crónico - si está indicado
	Antifúngicos	Agudo o crónico
	Antivirales	Agudo o crónico
	Vacunas	Anual (gripe) - habituales
Inflamación crónica	Antiinflamatorios orales	Diariamente - crónico
	Corticoides inhalados	Diariamente - crónico
	Corticoides orales	Diariamente - crónico
Hemoptisis	Vitamina K	Agudo
	Radiología intervencionista	Si está indicado
Neumotórax	Tubo torácico	Agudo, si está indicado
	Pleurodesis	Agudo, si está indicado
ABPA (aspergilosis broncopulmonar alérgica)	Corticoides orales	Crónico, si está indicado
	Antifúngicos antiaspergillus	Crónico, si está indicado
Patología sinusal	Antibióticos orales	Agudo o crónico
	Terapia tópica	Si está indicado
	Irrigación sinusal	Si está indicado
	Cirugía	Si está indicado
Diabetes	Insulina (rápida o retard)	Diariamente - crónico
	Hipoglucemiantes orales	Diariamente - crónico
Reflujo GE	Supresión ácida	Agudo o crónico
	Cirugía	Si está indicada
	Procinéticos	Crónico
Síndrome obstrucción intestinal distal (SOID)	Dieta rica en fibra	Crónico - si está indicado
	Laxantes osmóticos	Agudo o crónico
	Enemas	Si está indicado
Enfermedad hepatobiliar	Ácido ursodesoxicólico	Crónico
	Vitaminas E y K	Crónico
	Escleroterapia	Si está indicado
	Cirugía	Si está indicado
Osteoporosis	Calcio y vitamina D	Diario - crónico si está indicado
	Difosfonatos	Diario - crónico si está indicado
Íleo meconial	Enemas	Si está indicado
	Cirugía	Si está indicado

Adaptada de: Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. Chest 2004; 125: 1s-39s.

26. Southern KW, Barker PM. Azithromycin for cystic fibrosis. Eur Respir J 2004; 24: 834-8.

27. Balfour-Lynn IM. Anti-inflammatory approaches to cystic fibrosis airways disease. Curr Opin Pulm Med 2007; 13: 522-8.

28. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. Respir Med 2006; 100: 191-201.

29. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cystic Fibrosis 2002; 1: 51-75.

30. Olveira C, Olveira G, Dorado A et al. Gasto energético en sujetos adultos con Fibrosis Quística (FQ): concordancia entre la calorimetría indirecta y diferentes fórmulas estimativas. Arch Bronconeumol 2007; 43: 366-72.

31. Olveira G, Padilla A, Olveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. En: Bellido D, De Luis D, eds. Manual de Metabolismo y Nutrición. Madrid: Díaz de Santos; 2006. p. 455-70.

32. Olveira G, Dorado A, Olveira C et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. Br J Nutr 2006; 96 (2): 343-9.

49

Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias no FQ

C. Olveira Fuster, F. Espíldora Hernández, A. Padilla Galo, J.L. de la Cruz Ríos

INTRODUCCIÓN

Las bronquiectasias (BQ) son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios con alteración del epitelio ciliar e inflamación crónica de la pared. No son una enfermedad en sí mismas sino el resultado final de enfermedades diferentes que tienen puntos de manejo en común, ya que, sea cual sea la etiología, los pacientes son susceptibles de infectarse a nivel bronquial y desarrollar una respuesta inflamatoria que favorece la progresión del daño pulmonar. Dado que es una patología crónica y progresiva, es importante establecer las estrategias de manejo más efectivas para aplicarlas precozmente. Suelen dividirse en BQ debidas a fibrosis quística (FQ), que representan un pequeño porcentaje, se controlan en unidades especializadas y se dispone de conferencias de consenso; y BQ no FQ, que afectan a una población heterogénea, tienen diferentes etiologías , se controlan en consultas no especializadas y la investigación y el interés comercial han sido muy inferiores[1]. En este capítulo profundizaremos en el manejo de las BQ no FQ.

La prevalencia no es conocida y varía en diferentes poblaciones; en Estados Unidos se ha estimado en 53 casos por 100.000 adultos, generando un coste anual medio por paciente ligeramente superior al de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con un impacto sanitario mayor del esperado[2]. Un tercio de ellos sufren al menos una exacerbación grave al año y hasta el 78% de los que son atendidos por una exacerbación requieren ingreso, precisando de una estancia hospitalaria superior a 10 días (mayor que la estimada para pacientes con asma o EPOC). Aunque parece resurgir el interés por esta enfermedad, existen todavía muchas cuestiones por resolver en relación a la sistemática del estudio etiológico y del tratamiento[1,3-8]. En esa línea, recientemente se ha publicado la normativa SEPAR de diagnóstico y tratamiento de las BQ (N-SEPAR/BQ) con el objetivo de mejorar, facilitar y unificar su manejo[1].

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de bronquiectasias

Las BQ presentan un curso crónico y progresivo con un espectro clínico variable que depende de la edad, severidad y tiempo de evolución. Suelen cursar con infecciones respiratorias de repetición, y entre estos episodios pueden estar asintomáticos o presentar expectoración crónica, que puede ser mucosa, mucopurulenta o purulenta. Otros síntomas, como expectoración hemoptoica o hemoptisis recidivante, disnea, hiperreactividad bronquial (HRBI), dolor torácico, astenia y pérdida de peso, tienen una frecuencia variable en las distintas series publicadas dependiendo de la edad

y de la evolución de la enfermedad[9]. Deben sospecharse especialmente si no hay exposición tabáquica. La exploración física puede ser normal o revelar a la auscultación grados variables de crepitantes, roncus y/o sibilancias. Pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar acropaquias, caquexia o signos de insuficiencia respiratoria o *cor pulmonale*. Funcionalmente (PFR) el hallazgo habitual es la obstrucción progresiva al flujo aéreo, poco reversible tras tratamiento broncodilatador (la HRBI es más frecuente en las secundarias a asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica [ABPA] y reflujo gastroesofágico). Suelen asociarse a sinusitis, especialmente las debidas a FQ, discinesia ciliar primaria (DCP), inmunodeficiencias primarias, síndrome de Young, síndrome de las uñas amarillas o panbronquiolitis difusa[1,3,8-10].

Dado que el concepto de BQ es eminentemente morfológico, las técnicas de imagen juegan un papel fundamental en su identificación. Todo paciente con sospecha clínica de BQ deberá realizarse una radiografía de tórax aunque esta prueba muestra escasa sensibilidad (depende de la técnica empleada, del observador y de la gravedad), aporta imágenes inespecíficas y poca información sobre la extensión de la enfermedad. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 90% para el diagnóstico de BQ, así como para valorar su extensión y morfología (cilíndricas, varicosas o quísticas). Para el estudio de las BQ se recomienda el protocolo descrito por Grenier[3,11] cuya principal ventaja es la adquisición de imágenes de alta resolución con una baja exposición a radiación (las imágenes se obtienen usando 1 mm o 1,5 mm de colimación a intervalos de 10 mm, en inspiración máxima y con un algoritmo de reconstrucción de alta resolución). Cortes obtenidos en espiración pueden ayudar a valorar el atrapamiento aéreo y las alteraciones en la pequeña vía aérea. Los criterios descritos por Naidich[3,11] para la identificación de las BQ por TCAR siguen estando vigentes (Tabla I). El signo fundamental es la demostración de la dilatación bronquial tomando como patrón de referencia el diámetro de la arteria bronquial adyacente[3,11]. Se excluirían las BQ por tracción (imagen radiológica de dilatación bronquial sin engrosamiento de la pared ni síntomas específicos de hipersecreción bronquial) que suelen ser secundarias a otra patología pulmonar (generalmente intersticial) y que requieren un manejo diferente[8]. Se han propuesto diferentes escalas o sistemas de puntuación para la evaluación de los hallazgos del TCAR. La más utilizada es la escala de Bhalla[12], dado que valora de forma detallada la extensión y gravedad de la enfermedad, tiene una buena concordancia interobservador y se correlaciona bien con la clínica y la función pulmonar (Tabla II). Las nuevas técnicas de TC helicoidal y multidetector proporcionan ventajas para diseñar protocolos espe-

Tabla I. Signos de bronquiectasias en TCAR

Signos directos
- Dilatación bronquial* **
  - Índice broncoarterial mayor que 1* **
- Anormalidades del contorno bronquial* **
  - Signo del anillo de sello (corte transversal)
  - Raíl de tranvía (horizontalmente al corte)
  - Ristra de perlas (horizontalmente al corte)
  - Quistes arracimados
- Falta de afilamiento bronquial más de 2 cm distal a la bifurcación**
- Visualización de bronquios periféricos* **
  - A menos de 1 cm de la pleura costal
  - En contacto con la pleura mediastínica

Signos indirectos
- Engrosamiento peribronquial* **
- Impactos mucoides* **
- Estructuras tubulares o en forma de Y* **
- Opacidades redondeadas o ramificadas (cortes tranversales)* **
- Niveles hidroaéreos**
- Patrón en mosaico*
- Nódulos centrolobulillares, nódulos en árbol en brote*
- Áreas focales de atrapamiento aéreo*
- Atelectasias/consolidación*

**Hallazgos más frecuentes.*
***Hallazgos más útiles para el diagnóstico diferencial.*
TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.
Tomada de Webb WR, Muller NL, Naidich DP. Airways diseases. En: High resolution CT of the lung. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 467-546.

Tabla II. Sistema de puntuación de Bhalla

	Puntuación			
Parámetro	0	1	2	3
Gravedad de las bronquiectasias	Ausentes	Leve: diámetro de la luz ligeramente mayor que el diámetro del vaso adyacente	Moderado: luz 2-3 veces mayor que el diámetro del vaso	Grave: luz > 3 veces que el diámetro del vaso
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve: engrosamiento de la pared igual al diámetro del vaso adyacente	Moderado: engrosamiento de la pared mayor y hasta el doble del diámetro del vaso	Grave: engrosamiento de la pared mayor del doble del diámetro del vaso
Extensión de las bronquiectasias (nº de segmentos BP)	Ausentes	1-5	6-9	> 9
Extensión de los tapones de moco (nº de segmentos BP)	Ausentes	1-5	6-9	> 9
Saculaciones o abscesos (nº de segmentos BP)	Ausentes	1-5	6-9	> 9
Generaciones de divisiones bronquiales afectas (bronquiectasias/tapones)	Ausentes	Hasta la 4ª generación	Hasta la 5ª generación	Hasta la 6ª generación y distalmente
Nº de bullas	Ausentes	Unilateral (no > 4)	Bilateral (no > 4)	> 4
Enfisema (nº de segmentos BP)	Ausente	1-5	> 5	
Colapso/condensación	Ausentes	Subsegmentario	Segmentario/lobar	

Calcular la puntuación según esta tabla. Añadir la letra P *si existen tapones de moco (*plugging*) y* T *si existe engrosamiento peribronquial (*thickennning*). Restar el resultado de 25 para determinar la puntuación del paciente. Esta última puede usarse con el puntaje clínico de Schawchman-Kulczycki modificado por Doershuk.*
Tomada y traducida de: Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology 1991; 179: 783-8.

cíficos para el diagnóstico y seguimiento de la patología de la vía aérea: requieren menos tiempo de apnea, pueden reconstruirse las imágenes en distintos planos y estimar cuantitativamente el volumen pulmonar; sin embargo, las dosis de radiación son mayores, requiere más tiempo y esfuerzo para el post-procesamiento y valoración del estudio y hasta el momento no existen protocolos validados[3,11]. Actualmente, en la práctica clínica habitual, la TCAR (sin contraste, con cortes de 1 mm a intervalos de 10 mm, en inspiración máxima) es la técnica de elección para el diagnóstico de las BQ[1]. La TCAR puede sugerir la etiología en casos de malformaciones congénitas, situs inversus, traqueobroncomegalia, obstrucción bronquial o enfisema por déficit de α-1antitripsina. Las BQ debidas a tuberculosis predominan en campos superiores y en la ABPA son centrales. La presencia de múltiples nódulos pequeños asociados, de predominio en língula y lóbulo medio, sugieren infección por *micobacterias no tuberculosas* (MNT)[1,3,4,11,13].

Diagnóstico etiológico

Las BQ son la consecuencia final de gran variedad de procesos patológicos y su espectro etiológico ha cambiado con el tiempo (Tabla III). En los países desarrollados las BQ secundarias a infecciones son cada vez menos frecuentes (menor

Tabla III. Etiología de las bronquiectasias

Post-infección
- Bacterias: neumonía necrotizante
- Micobacterias: tuberculosis, micobacterias no tuberculosas
- Virus (adenovirus, sarampión)
- Hongos

Obstrucción bronquial
- Intrínseca: estenosis cicatricial, broncolitiasis, cuerpo extraño, tumor
- Extrínseca: adenopatías, tumor, aneurisma

Inmunodeficiencias
- Primarias:
  - Déficits de Ac (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, déficit de activación de deaminasa citidina inducida, déficit de Ac con inmunoglobulinas normales...)
  - Inmunodeficiencias combinadas (déficit TAP…)
  - Otras (síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgE, disfunción de los neutrófilos…)
- Secundarias: quimioterapia, trasplante, neoplasias hematológicas, VIH

Alteración escalera mucociliar
- Fibrosis quística
- Discinesia ciliar primaria
- Síndrome de Young

Neumonitis inflamatoria
- Aspiración, reflujo gastroesofágico
- Inhalación tóxicos (drogas, gases…)

Anormalidad del árbol traqueobronquial
- Traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn)
- Defectos del cartílago (síndrome de Williams-Campbell)
- Secuestro pulmonar
- Traqueobroncomalacia
- Bronquio traqueal

Asociadas a otras enfermedades
- Enfermedades sistémicas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome de Marfan, policondritis recidivante, espondilitis anquilosante, sarcoidosis
- Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn
- Otras enfermedades respiratorias: asma, EPOC, síndrome de Swyer-James
- Déficit de α-1antitripsina, síndrome de las uñas amarillas

Aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica

Panbronquiolitis difusa

Etiología no conocida

Ac: anticuerpos; VIH: virus inmunodeficiencia humana.
Tomada de Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 44 (11): 629-40.

incidencia de TBC, mejoras en la terapia antibiótica e inmunoterapia) y es mayor el porcentaje de pacientes con una enfermedad subyacente que los predispone a inflamación persistente en el árbol bronquial y a infecciones crónicas o recurrentes. La frecuencia de cada una de ellas así como el porcentaje de BQ consideradas idiopáticas (26-53%) varía sustancialmente en las series publicadas dependiendo de la edad y procedencia geográfica de los sujetos analizados y del protocolo diagnóstico utilizado[1,3-5,10,13-15]. En países en vías de desarrollo las infecciones siguen siendo la causa principal debido a las peores condiciones sociosanitarias[4,10,15]. Actualmente está claramente justificada la búsqueda sistemática de las causas con un protocolo extenso de pruebas diagnósticas ya que varios estudios han demostrado que establecer la etiología tiene importantes implicaciones clínicas con mejoras en el tratamiento y el pronóstico[1,3,4,10,13-15]. El estudio etiológico y por tanto la elección de las pruebas diagnósticas estará dirigido por la historia clínica y/o los datos suministrados por la TCAR. Sin embargo, no es fácil determinar qué pruebas diagnósticas deben realizarse y no todas están disponibles en centros no especializados. En la Figura 1 se muestra el algoritmo diagnóstico propuesto por la N-SEPAR/BQ[1]. Las causas que siempre hay que descartar ante unas BQ sin orientación etiológica clara son: las inmunodeficiencias con déficit de producción de anticuerpos (Ac), reflujo gastroesofágico, ABPA, infección por MNT, FQ, DCP, déficit de α-1antitripsina y enfermedades asociadas ya que requieren un manejo específico. Por ello, antes de clasificar unas BQ como idiopáticas, si no existe una sospecha clínico-radiológica que oriente sobre la causa y por tanto de las pruebas específicas a realizar, habrá que hacer un estudio etiológico, como mínimo, con: analítica general, cultivos de esputo, PFR, estudio inmunológico completo, test del sudor, IgE total, *prick* cutáneo, estudio del aclaramiento mucociliar (según la técnica disponible en el centro: gammagrafía motilidad ciliar –99m Tc albúmina coloidal– o prueba de la sacarina u óxido nítrico nasal), α-1antitripsina y factor reumatoide[1,3,4,10,13-15] (Figura 1, Tabla III).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de las BQ se explica mediante la hipótesis del círculo vicioso de Cole en la que una agresión inicial sobre la vía aérea compromete el aclaramiento mucociliar impidiendo la eliminación del moco y permitiendo el contacto prolongado de las bacterias con el epitelio, lo que provoca una respuesta inflamatoria crónica con liberación de proteasas que producen daño epitelial y mayor alteración del aclaramiento mucociliar. Localmente, las secreciones respiratorias presentan un incremento de neutrófilos, del contenido de elastasa, mieloperoxidasa, factor de necrosis tumoral-α (FNT-α), interleukina 6 y 8, interleukina-1α, interleukina-1β y factor estimulador de colonias de granulocitos. El reclutamiento de neutrófilos en pacientes con BQ está mediado fundamentalmente por la interleukina-8, FNT-α y por el leucotrieno B4 (LTB4) siendo especialmente potente esta acción quimiotáctica en los periodos de agudización. El acúmulo de neutrófilos en la luz bronquial es responsable de la purulencia del esputo (más verde cuantas más células inflamatorias contenga). El aumento de neutrófilos y de mediadores inflamatorios (IL-8) en las secreciones respiratorias de los pacientes con BQ se relaciona con la extensión de la superficie bronquiectásica afectada y con el incremento del volumen de esputo y del recuento bacteriano. Los mediadores inflamatorios disminuyen tras el tratamiento antibiótico (ATB) y aquellos pacientes con un esputo menos purulento en fase estable tienen un periodo más largo hasta la siguiente exacerbación. También se han detectado alteraciones sistémicas de los mediadores de la inflamación y durante las exacerbaciones se produce un aumento de la proteína C-reactiva (PCR), la IL-6 o el fibrinógeno que disminuyen con la resolución del episodio. La PCR parece ser el parámetro que mejor se correlaciona con los períodos de agudización y podría utilizarse para el seguimiento de los pacientes y la predicción de las exacerbaciones. En los pacientes con BQ el aumento de los marcadores sistémicos de la inflamación se correlaciona con el deterioro de la función pulmonar[1,3,7,16,17].

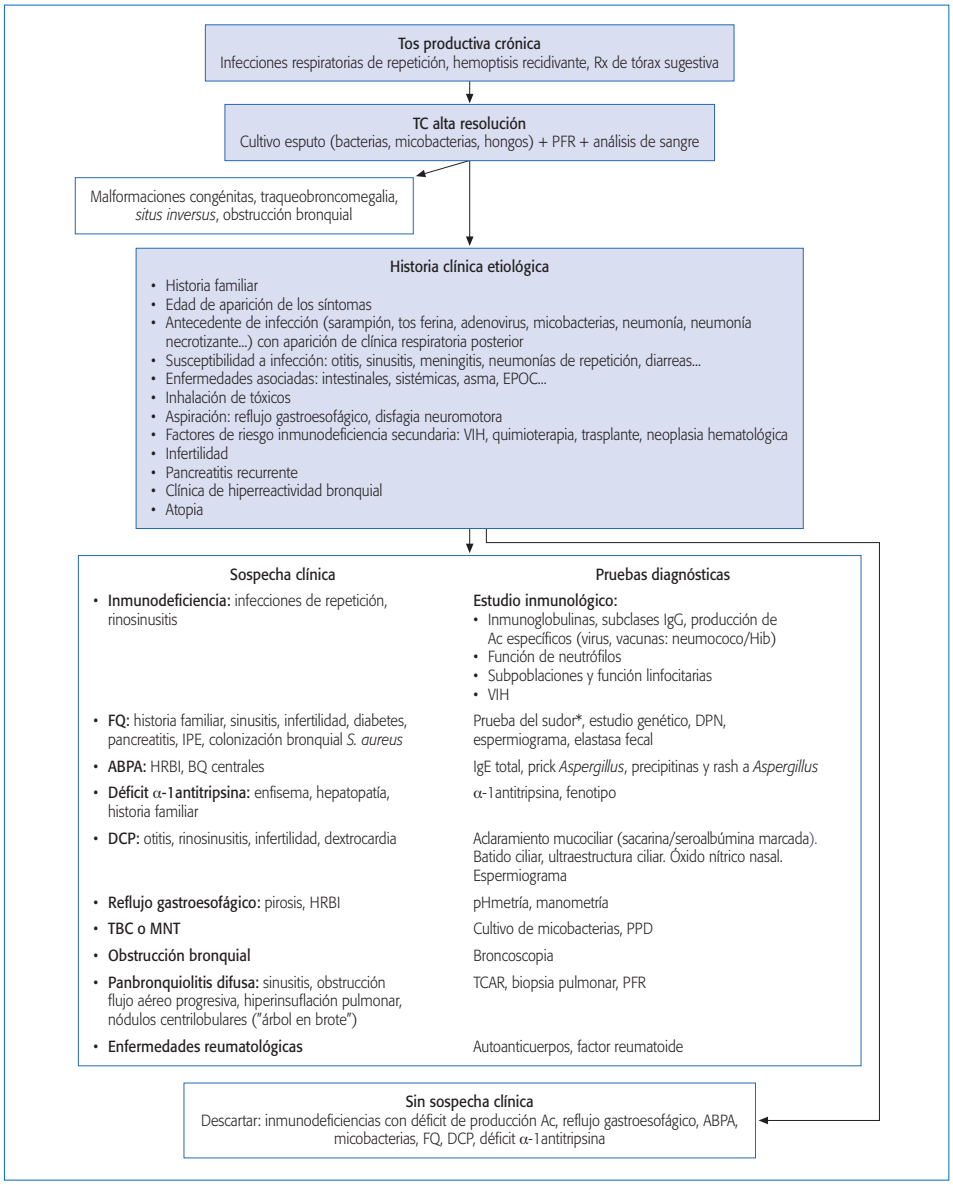

Figura 1. Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las bronquiectasias.
*Test del sudor: ***Screening:*** Sweat-Chek sweat conductivity analyzer (Wescor): FQ: > 95 mmol/L; negativo: < 80 mmol/L[13].
Confirmación: clorhidrometría: diagnóstico de FQ: > 60 mEq/L; dudoso: 40-60 mEq/L.
ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; BQ: bronquiectasias; DCP: discinesia ciliar primaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; DPN: diferencia de potencial nasal (no disponible en la mayoría de los centros); IPE: insuficiencia pancreática exocrina; IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; MNT: micobacterias no tuberculosas; HRBI: hiperreactividad bronquial; Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b; PFR: pruebas de función respiratoria; PPD: derivado proteico purificado RT-23; TCAR: tomografía computarizada; TBC: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomada y modificada de Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 44 (11): 629-40.

MICROORGANISMOS POTENCIALMENTE PATÓGENOS (MPP) EN LAS BRONQUIECTASIAS: COLONIZACIÓN E INFECCIÓN

Las BQ son un nicho ecológico ideal para la colonización por diferentes MPP ya que la alteración del sistema mucociliar dificulta la eliminación de las secreciones y facilita el sobrecrecimiento bacteriano. En general, las bacterias que colonizan la mucosa respiratoria son menos virulentas, no se adhieren al epitelio ni invaden los tejidos pero desarrollan mecanismos que facilitan su persistencia entorpeciendo la acción de los mecanismos de defensa y de los ATBs (biopelículas, hipermutabilidad, mutantes resistentes…). El diagnóstico de colonización y de infección bronquial se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Es complicado diferenciarlas, pero a nivel clínico podemos definir colonización bronquial como la presencia de una población bacteriana que no induce una respuesta inflamatoria con repercusión clínica, a excepción de expectoración mucosa (puede ser: inicial: primer cultivo positivo en fase estable; intermitente: cultivos positivos y negativos con al menos un mes de diferencia y crónica: tres o más cultivos consecutivos positivos en 6 meses). En la infección bronquial crónica la población bacteriana induce una respuesta inflamatoria que se manifiesta clínicamente con expectoración purulenta persistente y suele acompañarse de infecciones respiratorias agudas de repetición y afectación sistémica[1,3,7,16]. En adultos, los más frecuentes son *H. influenzae* no tipable y *P. aeruginosa* (PA). PA se aísla sobre todo en los pacientes de mayor edad, con peor función pulmonar, mayor número de ingresos y más cursos de ATBs. *S. aureus* es más frecuente en FQ y en casos de ABPA. En algunos pacientes la colonización es polimicrobiana. La transición desde formas no-mucosas a formas mucosas es un indicador de infección crónica y se asocia a empeoramiento clínico, mayor daño tisular, deterioro de la función pulmonar y peor pronóstico. Es prácticamente imposible erradicarlos aunque el tratamiento ATB reduce los recuentos bacterianos y mejora la función respiratoria. En adultos, los microorganismos responsables de las exacerbaciones suelen ser los mismos presentes en los periodos de estabilidad (en más del 94% de los casos presentan el mismo morfotipo). El aislamiento de MNT se está incrementando. La colonización fúngica puede ocurrir en etapas avanzadas de la enfermedad sin tener un efecto patogénico en la mayoría de las ocasiones, excepto en el caso de *Aspergillus fumigatus*, que puede producir ABPA[1,3,7,16]. Ocasionalmente existen pacientes que presentan una expectoración purulenta crónica y agudizaciones frecuentes en los que no se aíslan microorganismos. Estos pacientes deben tratarse empíricamente con ATBs, si la situación clínica así lo requiere, a pesar de esta "ausencia" de MPP en el esputo[3].

PROCESAMIENTO MICROBIOLÓGICO DE LAS MUESTRAS RESPIRATORIAS

Se realiza en el esputo tras excluir contaminación de la vía aérea superior (muestra representativa presenta > 25 leucocitos y < 25 células epiteliales/campo microscópico con bajo aumento). Se recomienda la inclusión de medios generales y selectivos diferenciales. Pueden aparecer morfotipos diferentes de un mismo MPP con el mismo o diferente patrón de sensibilidad por lo que se recomienda antibiograma de cada uno de ellos. No obstante, no siempre existe buena correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la respuesta clínica, siendo también importantes las dosis y la penetración del ATB en la mucosa bronquial. En ocasiones, la resistencia a un ATB no predice su fracaso terapéutico. Por otra parte, para los ATB nebulizados la interpretación del antibiograma debe tener en cuenta que con esta vía se alcanzan concentraciones de ATB en mucosa bronquial mucho más elevadas[1,3,16].

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD Y SEGUIMIENTO. PRONÓSTICO

Las BQ son una patología crónica y progresiva cuyo pronóstico depende de la enfermedad subyacente, la extensión de las lesiones, la repercusión en la función pulmonar y de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones. La infección bronquial crónica, especialmente por PA, las agudizaciones

graves y la inflamación sistémica se asocian con progresión de la enfermedad[7,8,16,17]. Es muy importante un estrecho control de los síntomas y de la severidad de la enfermedad así como la prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las agudizaciones infecciosas. Las nuevas terapias, especialmente en el campo de la antibioterapia inhalada, han mejorado la calidad de vida de estos pacientes y han aumentado su supervivencia[7,8,16,18]. Las BQ son una enfermedad crónica cuyo manejo es complejo. La N-SEPAR/BQ recomienda que los pacientes con una etiología susceptible de tratamiento específico, con infección bronquial crónica y/o con agudizaciones repetidas, sean controlados en unidades especializadas que dispongan de neumólogo, de enfermería y de rehabilitación especializados en su cuidado. Son importantes la educación y supervisión en el reconocimiento de la agudización y su automanejo inicial, la administración de ATBs inhalados e intravenosos en el domicilio, el mantenimiento de los equipos, la nutrición, la fisioterapia y el cumplimiento del tratamiento. Los aspectos que hay que considerar y monitorizar para poder valorar la gravedad e iniciar intervenciones precoces que minimicen la morbimortalidad se resumen en la Tabla IV[1].

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es mejorar la clínica y la calidad de vida y detener la progresión. Los ATBs, la eliminación de secreciones, el control de la inflamación y del broncoespasmo y un correcto manejo nutricional son la base del tratamiento. Los ATBs deben utilizarse para tratar, no sólo la exacerbación aguda, sino también la infección bronquial crónica. Reducir la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria constituye la base del tratamiento de las BQ y con ello logramos reducir el volumen y purulencia del esputo, el número y gravedad de las exacerbaciones y el deterioro de la función pulmonar[1,3,4,7,8,16,18].

Tratamiento de la etiología

Se realizará siempre que se haya identificado y sea posible, especialmente en casos de: déficit de producción de Ac[19], ABPA, reflujo gastroesofágico, obstrucción bronquial, infección por MNT, déficit de α-1antitripsina, FQ, enfermedades asociadas (enfermedad inflamatoria intestinal, autoinmunes, panbronquiolitis…)[1,3,7,8,13-15].

Tratamiento de la exacerbación (Tabla V)

Las exacerbaciones infecciosas agudas (EIA) se reconocen clínicamente por un aumento de la tos y de la producción de esputo que se vuelve purulento y más espeso con variabilidad suficiente como para requerir un cambio en el tratamiento. Los síntomas predicen mejor la presencia de EIA que el examen físico o los datos de laboratorio. Aunque la mayoría de los ensayos clínicos utilizan distintas definiciones formales de EIA, no existen unos criterios diagnósticos homogéneos y suficientemente validados[16]. La N-SEPAR/BQ[1] define EIA como la presentación de forma aguda y mantenida de cambios en las características del esputo (incremento del volumen, consistencia, purulencia o hemoptisis) y/o incremento de la disnea. Puede acompañarse de aumento de la tos, fiebre, astenia, mal estado general, anorexia, pérdida de peso, dolor pleurítico, cambios en la exploración respiratoria, alteraciones en la radiografía de tórax sugestivas de infección, deterioro de la función respiratoria o incremento de los marcadores de inflamación. Puede asociarse a cambios en la densidad bacteriana de la flora colonizadora o a la adquisición de un microorganismo nuevo. Se considera agudización grave cuando cursa con: taquipnea, insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria crónica agudizada, deterioro significativo de la saturación de oxígeno o de la función respiratoria, hipercapnia, fiebre $>$ 38 °C, hemoptisis, inestabilidad hemodinámica y/o deterioro del estado cognitivo[1].

La frecuencia de EIA se incrementa con la edad, la severidad de las BQ y en los pacientes sin tratamiento de mantenimiento[16-18,20,21]. La gravedad y el mayor número de EIA se relacionan con un aumento de la morbilidad, de la necesidad de hospitalización y tratamiento, incremento de los costes, fragmentación del sueño, peor calidad de vida, mayor deterioro de la función pulmonar y con un aumento de la mortalidad. La mayoría de los ingresos hospitalarios se deben a la necesidad de

Tabla IV. Valoración de gravedad y seguimiento

Aspectos a considerar y monitorizar
Etiología: repercusión y tratamiento de la enfermedad de base
Clínica • Controles cada **1-6 meses** según la morbilidad, gravedad y progresión • Monitorizar en cada visita: – Volumen y color esputo – Número de agudizaciones y gravedad – Disnea, HRBI, afectación sistémica, complicaciones – Saturación de oxihemoglobina – Cumplimiento del tratamiento
Colonización-infección • En cada control y agudizaciones: cultivo de esputo con antibiograma • Anual: cultivo de MNT y hongos
Función respiratoria • En pacientes con riesgo de deterioro: espirometría en cada control • Mínimo realizar espirometría y prueba broncodilatadora anualmente • Prueba de la marcha de 6 minutos: según afectación de la función pulmonar
Inflamación sistémica: análisis de sangre anual con marcadores de inflamación sistémica y parámetros nutricionales (hemograma, bioquímica, VSG, PCR, inmunoglobulina –IgA, IgE–)
Daño estructural • Rx de tórax: si sospecha de complicaciones (hemoptisis, neumonía, neumotórax…) • TCAR cada 2 años si hay riesgo de progresión o nuevas lesiones en Rx
Valoración nutricional • Existe riesgo de desnutrición: inflamación crónica/enfermedad grave: • Valorar requerimientos • Indispensable en cada control o ingreso: peso, IMC y pérdida de peso en el tiempo • Recomendable anual: encuesta dietética (3 días), albúmina • IMC mínimo a alcanzar y mantener: 22 kg/m^2 en mujeres y 23 kg/m^2 en hombres • Un IMC $<$ 20 kg/m^2 se correlaciona con mayor disnea y disminución de la supervivencia[35] • Criterio absoluto de desnutrición: – IMC $<$ 18,5 kg/m^2 – Pérdidas $>$ 5% en 2 meses o $>$ 10% en 6 meses • Pacientes desnutridos o en riesgo: valoración en la unidad de nutrición y dietética.
Calidad de vida: valorar percepción de gravedad: cuestionario St. George's

HRBI: hiperreactividad bronquial inespecífica; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; IMC: índice de masa corporal; MNT: micobacterias no tuberculosas; Rx: radiografía.

tratamiento de la EIA, particularmente de la infección por PA[16]. El objetivo del tratamiento de la EIA es devolver al paciente a su situación clínica y funcional basal, revertir la purulencia del esputo (mantener esputo mucoso) y reducir el volumen de la expectoración.

Es importante identificar y tratar los factores desencadenantes e instaurar el tratamiento lo más precozmente posible[1,3,7,8,16]. Distintos factores pueden desencadenar las EIA como la no adherencia al tratamiento de mantenimiento (fisioterapia, ATBs inhalados…), tapones de moco, colapsos, infec-

Tabla V. Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas

Comentario	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
		Agudización	
Empírico, cubrir microorganismos previamente aislados. Modificar en función del cultivo de esputo			10-21 días (excepción con azitromicina que se recomienda durante 3-5 días)
• Agudización leve:			
– *H. influenzae*	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	Amoxicilina 1-2 g/8 h v.o. Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. o azitromicina 500 mg/24 h v.o.	
– *S. aureus*	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h v.o.	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	
– *Pseudomonas*	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o.	Levofloxacino 750 mg/24 h v.o.	
• Agudización grave o sin respuesta a v.o.:			
– *H. influenzae*	Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h i.v.	Ceftriaxona 2 g/24 h i.v.	
– *Pseudomonas*	Ceftazidima 2 g/8 h i.v. + Tobramicina 5-10 mg/kg/24 h i.v. o amikacina 15-20 mg/kg/24 h i.v.	Imipenem 1 g/8 h o piperacilina/tazobactam 4 g/8 h o aztreonam 2 g/8 h o cefepime 2 g/8 h o meropenem 2 g/8 h o ciprofloxacino 400 mg/12 h i.v.*** + Amikacina 15-20 mg/kg/24 h i.v.	
		Colonización inicial (esputo mucoso)	
– *Pseudomonas*	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. + Tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado Continuar el antibiótico inhalado	Tratamiento i.v. con dos fármacos + Tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado Continuar el antibiótico inhalado	3 semanas 3-12 meses
		Infección bronquial crónica (esputo purulento)	
– *H. influenzae*	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. o amoxicilina 1-2 g/8 h v.o. o	Prolongada, depende del control de la
– *S. aureus*	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h v.o.	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	infección (mantener
– *Pseudomonas*	Tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días* o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h inhalado**		esputo mucoso)
– *Burkholderia cepacia*	Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h v.o.	Doxiciclina 100 mg/12 h v.o. o tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días*	
– *Stenotrophomonas*	Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h v.o.	Doxiciclina 100 mg/12 h v.o.	

Los antibióticos referidos son los más utilizados, la selección de éstos, de otros o de sus combinaciones depende del microorganismo aislado y de su antibiograma. Las dosis referidas son las recomendadas en población adulta.
**Valorar en casos de infección bronquial de difícil control administrar ciprofloxacino oral u otro antibiótico inhalado durante los periodos de descanso.*
***La dosis de colistimetato de sodio depende del tipo de nebulizador utilizado, un nebulizador con menor volumen residual como I-neb permite utilizar menor dosis (1 mU/12 h).*
****Es aconsejable reservar ciprofloxacino para su administración oral. Pueden utilizarse otras combinaciones dependiendo del antibiograma.*
v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa.
Tomada de: Vendrell M, De Gracia J, Olveira C et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 44 (11): 629-40.

ciones víricas, adquisición de un nuevo microorganismo o cambios en la flora colonizadora o en la densidad bacteriana, infección o hipersensibilidad a hongos o sobreinfección por MNT atípicas[16]. Otros factores que podrían influir en un aumento de las EIA son la malnutrición (aumenta el riesgo de infección al propiciar un estado de inmunosupresión), la polución ambiental u ocupacional, el tabaquismo y otras comorbilidades asociadas como el reflujo gastroesofágico o la HRBI. Identificar el factor precipitante puede ser la llave para un tratamiento correcto[7,8,16].

El diagnóstico precoz, determinar la etiología, la estrecha monitorización de los pacientes y un tratamiento agresivo reducen la frecuencia y severidad de las EIA y enlentecen el deterioro de la función pulmonar. Diferentes tratamientos de mantenimiento se han demostrado eficaces para prevenir las EIA reduciendo su frecuencia y severidad como son: fisioterapia y ejercicio, mucolíticos, suero salino hipertónico y ATBs nebulizados, macrólidos por vía oral (v.o.), antiinflamatorios, vacunaciones y un adecuado manejo nutricional[7,8,16,20,21].

La mayoría de las EIA están causadas por las bacterias que colonizan la vía aérea en situación estable[1,3,7,16]. La elección del ATB depende de la existencia o no de una colonización o infección bronquial crónica previa conocida. En el primer caso hay que adecuar el ATB a los MPP previamente aislados, y en el segundo debe iniciarse un ATB empírico. Siempre debe tenerse en cuenta el riesgo de colonización por PA[1,3,7,16]. Entre las quinolonas, levofloxacino y ciprofloxacino son dos opciones terapéuticas excelentes en el tratamiento empírico de las BQ ya que son eficaces frente a los MPP más prevalentes y tienen buena biodisponibilidad. El ATB debe modificarse dependiendo del MPP aislado en el cultivo de esputo durante la agudización y su antibiograma. Se utilizarán ATBs con alto grado de penetración en secreciones respiratorias, a dosis elevadas y se administrarán hasta que el esputo deje de ser purulento (mínimo 10 días) y en casos de infección por PA durante 14-21 días[1,16]. El lugar y vía de administración dependen de la gravedad de la EIA y de la presencia de infección bronquial crónica previa por MPP multirresistentes. Las EIA leves pueden tratarse ambulatoriamente vía oral (v.o.). La vía intravenosa (i.v.) se utilizará en casos de: EIA graves, infección bronquial crónica por MPP resistentes a los ATBs v.o. o falta de respuesta al ATB v.o. Puede administrarse en el hospital o en el domicilio, dependiendo del estado del paciente y de los recursos disponibles, siempre con supervisión[1]. En casos de EIA moderadas-graves por PA se recomienda la utilización de dos ATBs por vía i.v., generalmente β-lactámico más aminoglucósido, para evitar resistencias. Si se utiliza la vía i.v. es recomendable no utilizar ciprofloxacino para reservarlo para su administración v.o. Los aminoglucósidos se indicarán cada 24 horas. Si los MPP son multirresistentes deben utilizarse combinaciones de ATBs con diferentes mecanismos de acción y efecto sinérgico. El uso de la vía inhalada junto a la v.o. o i.v. en la EIA no ha demostrado claramente beneficio y puede aumentar los síntomas de HRBI[7,8,16]. Sin embargo, Bilton et al. observaron una disminución significativa del recuento de PA en esputo al añadir tobramicina inhalada al ciprofloxacino v.o. en EIA de pacientes adultos con BQ[22].

Los broncodilatadores y los corticoides pueden ser útiles en las EIA que cursan con HRBI. El tratamiento con corticoides debe individualizarse y no prolongarse durante más de dos semanas ya que la inmunosupresión secundaria a los mismos dificultará el control de la infección[1,3,16]. Debe favorecerse la expulsión de la mayor cantidad posible de moco fluidificando las secreciones y mediante la fisioterapia[7,16,23]. Mantener una buena hidratación y la solución salina hipertónica nebulizada pueden ayudar a reducir la viscosidad del moco[7,16,24]. Algunos pacientes pueden requerir oxigenoterapia durante las exacerbaciones y, a veces, ventilación mecánica no invasiva, aunque el exceso de secreciones puede dificultar su aplicación y, además, la experiencia es escasa[1,3,7,16].

Tratamiento antibiótico prolongado

La infección bronquial es la causa principal de la aparición y progresión de las BQ. La detección precoz de los MPP y su tratamiento agresivo es muy importante para intentar su erradicación ya que una vez que colonizan es muy difícil eliminarlos. El tra-

tamiento de la infección bronquial crónica se basa en la administración prolongada de ATB v.o. o nebulizado. La elección del ATB dependerá del MPP aislado y de su antibiograma. La pauta y el tiempo de administración serán modificados en base a que logremos o no el control de la infección (esputo mucoso de forma mantenida y disminución de las EIA[1,3] (Tabla V).

Administración prolongada de antibióticos por vía sistémica

La evidencia sobre el uso de ATBs v.o. a largo plazo y su repercusión en el número y gravedad de las exacerbaciones, función pulmonar, calidad de vida (CVRS) o morbimortalidad en pacientes con BQ no FQ es escasa. Varios estudios clásicos en BQ no FQ tratadas con ATBs prolongados (amoxicilina, tetraciclinas) demostraron una reducción significativa del volumen de esputo y disminución de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones[3,6,16,18]. Otros estudios han informado que las quinolonas son eficaces y bien toleradas durante 2-6 meses si bien el porcentaje de pacientes era escaso[3,6,18]. Recientemente, Evans et al.[6], en una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, recuperan 9 ensayos clínicos con un total de 378 participantes con utilización de ATBs entre 4-52 semanas, observando un significativo efecto a favor del uso de este tratamiento, en especial en lo referente a una disminución en el volumen y purulencia del esputo, parámetro que ha demostrado ser uno de los más importantes en determinar la CVRS de los pacientes con BQ[25] por lo que Ten Hacken et al.[18], en una revisión reciente, lo recomiendan. Sin embargo, su uso prolongado podría favorecer el desarrollo de resistencias o de efectos adversos.

Administración prolongada de antibióticos por vía inhalada

La evidencia sobre el uso de ATB nebulizados a largo plazo en pacientes con BQ no FQ es escasa y referida a la colonización/infección crónica por PA. En los pacientes con FQ este tratamiento es bien tolerado y ha demostrado una mejoría significativa de parámetros bacteriológicos, clínicos, de CVRS y frena la caída de la función pulmonar, si bien a lo largo del tratamiento pueden aparecer cepas resistentes. Los estudios realizados con ATB nebulizados en pacientes con BQ no FQ aconsejan su utilización desde el primer aislamiento de PA, aunque es necesaria la realización de ensayos clínicos con mayor tamaño muestral y a más largo plazo[1,3,4,7,8,16,18,20,26-30]. Diferentes estudios confirman una disminución de la densidad de colonias de PA, logrando la erradicación inicial del esputo entre el 13-42% de los casos aunque tras su suspensión suele reaparecer lo que sustentaría mantenerlo a largo plazo[26,27,29]. Otros estudios observan una mejoría clínica significativa y de la CVRS con tobramicina nebulizada y disminución en el número y días de hospitalización pero no han demostrado de forma consistente una mejoría de la función pulmonar, del pronóstico o disminución de las exacerbaciones[26-29]. Navas et al., en un estudio reciente con tobramicina nebulizada sí observan una reducción del número de agudizaciones sin mejoría significativa de la función pulmonar[20]. Tanto la tobramicina como la colistina nebulizadas tienen una baja tasa de resistencias a PA[26-30]. La N-SEPAR/BQ recomienda los ATB inhalados en la infección bronquial crónica sin respuesta clínica o con efectos secundarios al ATB oral, necesidad de más de 14 días al mes de ATB v.o., en la causada por PA, en la causada por MPP resistentes a los ATB orales y en la colonización inicial por PA si no se consigue erradicar con tratamiento oral con ciprofloxacino durante 15-21 días[1]. Se aconseja una evaluación individualizada en casos de aislamiento de otros microorganismos[1,3]. Actualmente sólo existen dos ATB aprobados para su utilización en nebulización, la solución de tobramicina libre de aditivos para nebulizador (TOBI®, Novartis; Bramitob®, Chiesi) y el colistimetato de sodio o colistina (Colistimetato de sodio GES®, G.E.S; y Promixin®, Praxis). Los ATB deben administrarse con nebulizadores que hayan demostrado su eficacia (tipo *jet* o electrónicos de malla estática o vibratoria). Pronto dispondremos de otros ATB para nebulización (aztreonam, imipenem o ciprofloxacino) y de ATB en polvo seco para inhalación lo que representa un importante avance al ser una forma de administración mas rápida y eficiente[3,31]. Los ATB

nebulizados pueden producir broncospasmo, disnea y molestias faríngeas o torácicas[1,3,7,33].

Tratamiento de la inflamación bronquial

El tratamiento con corticoides v.o. o ibuprofeno de forma prolongada no se recomienda por sus efectos adversos[1,16] Los corticoides inhalados se indicarán sobre todo en pacientes con clínica de HRBI y en el resto su indicación deberá ser individualizada[1]. Se aconsejan dosis diarias de 1.000 µg de fluticasona o 1.600 µg de budesónida ya que las dosis elevadas se han mostrado eficaces para reducir la tos, el volumen del esputo, la disnea, mejorar la calidad de vida y disminuir el uso de broncodilatadores de rescate[32].

Varios estudios apoyan la administración de macrólidos en pacientes con BQ no FQ con infección bronquial crónica por PA o por otros MPP con control clínico difícil a pesar de un tratamiento adecuado[1,3,7,8,16,21]. Estos fármacos son efectivos probablemente porque modulan la respuesta inflamatoria y por su capacidad de interferir la formación de biopelículas. Se recomienda la administración de azitromicina a dosis de 250-500 mg, 3 días por semana. Se aconseja el control de la función hepática en las primeras semanas del tratamiento y a intervalos regulares de seis meses, así como la investigación de MNT antes de iniciar el tratamiento y cada 6 meses ya que los pacientes con aislamiento de MNT no deberían recibir monoterapia con macrólidos[1].

Tratamiento de la hiperreactividad bronquial

Los broncodilatadores y los corticoides son útiles en las pacientes que presentan hiperreactividad bronquial asociada. Los broncodilatadores también mejoran la movilidad ciliar y facilitan el aclaramiento de secreciones. Se recomiendan antes de la fisioterapia y de la aerosolterapia antibiótica[1].

Tratamiento nutricional

La valoración nutricional debe formar parte del tratamiento de los pacientes con BQ y la medida del IMC (índice de masa corporal) debe incorporarse como uno de los parámetros a controlar de manera rutinaria, especialmente en aquellos con enfermedad evolucionada y en las exacerbaciones. Existe riesgo de desnutrición ya que los requerimientos energéticos son mayores (debido al aumento del trabajo respiratorio y a la inflamación crónica –con liberación de citokinas–) y por otro lado suele producirse restricción dietética por anorexia. Se recomienda añadir suplementos orales en personas con IMC < 20 kg/m^2, o bien, > 20 kg/m^2 que estén perdiendo peso de forma aguda (especialmente en agudizaciones e ingresos). Se utilizarán fórmulas poliméricas e hipercalóricas, sobre todo si se requiere restricción de líquidos. En situaciones de alto estrés metabólico (niveles de albúmina < 3 g/dl) es recomendable que sean, además, hiperproteicas. El empleo de fórmulas altas en grasas no debe ser la norma. En caso de diabetes concomitante, las fórmulas con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados mejoran el control metabólico[1,34,35].

Rehabilitación respiratoria. Ejercicio. Mucolíticos

Se recomienda en pacientes con hipersecreción bronquial ($\geq$ 30 ml/día), de una a tres veces al día, después de los broncodilatadores y previa a los antibióticos inhalados. Incluye varias técnicas que pueden combinarse, sin que exista evidencia de cuál es la más efectiva. La elección dependerá de la edad del paciente y de su capacidad para realizarla. Se utilizarán técnicas autoadministradas para facilitar el cumplimiento[1,23]. El ejercicio físico aeróbico (caminar, correr, bicicleta…) mejora la tolerancia física y la CVRS. Se recomienda practicar ejercicio de moderado a intenso, durante 30 minutos al día, de tres a cuatro veces por semana o, en su defecto, una actividad física moderada diaria, además de las técnicas de fisioterapia[1]. Mantener una buena hidratación y la solución salina hipertónica nebulizada ayudan a reducir la viscosidad del moco en pacientes con BQ no FQ[1,7,16,24].

Tratamiento de las complicaciones

Hemoptisis

Generalmente se produce en una agudización. Requiere, además de las medidas habituales, ATBs

intravenosos y evitar fármacos inhalados y la fisioterapia (al menos las primeras 24-48 h). La embolización de las arterias bronquiales patológicas es el tratamiento de elección. La cirugía sólo está indicada cuando existe riesgo vital y el origen de la hemorragia está bien localizado[1].

Amiloidosis

La inflamación crónica incrementa la producción hepática del reactante de fase aguda amiloide A, que es degradado por macrófagos circulantes en fragmentos que se depositan en los tejidos. El diagnóstico se realiza por biopsia del órgano afecto. El análisis de orina sirve de cribaje ya que el 95% de los pacientes tienen proteinuria. El tratamiento es el del órgano afecto y de la infección-inflamación crónica[1].

Insuficiencia respiratoria

Se seguirán las mismas indicaciones que en otras enfermedades respiratorias.

Tratamiento quirúrgico

Indicado en BQ localizadas que causen problemas de manejo clínico, siempre que se descarten las enfermedades subyacentes que favorecen su aparición; y en casos de hemoptisis grave con embolización inefectiva o zonas abscesificadas no curables con tratamiento ATB[1].

Trasplante pulmonar

Las indicaciones son: FEV1 < 30% o pérdida rápida de la función pulmonar en pacientes con afectación grave, insuficiencia respiratoria crónica, hipercapnia, hipertensión pulmonar y agudizaciones o complicaciones graves frecuentes[1].

Vacunas

Deben seguirse las recomendaciones establecidas para la prevención de infecciones del tracto respiratorio inferior por lo que la vacuna antigripal y la antineumocócica deberán administrarse a todos los pacientes[1].

CONCLUSIÓN

Las BQ son una patología crónica y progresiva por lo que es importante establecer las estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivas y aplicarlas precozmente para mejorar la CVRS y el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 44 (11): 629-40.
2. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pulm Med 2005; 12: 205-9.
3. Martínez García MA (Dir). Bronquiectasias no debidas a Fibrosis Quística. Monografías en Neumología. Zaragoza: Neumología y Salud; 2008.
4. O'Donnel AE. Bronchiectasis. Chest 2008; 134: 815-23.
5. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002; 346: 1383-93.
6. Evans DJ, Bara AI, Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2007; 2: CD001392.
7. Ilowite J, Spiegler P, Chawla S. Bronchiectasis: new findings in the pathogenesis and treatment of this disease. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 163-7.
8. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. Curr Opin Pulm Medicine 2008; 14: 595-9.
9. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. Respir Med 2006; 100: 2183-9.
10. Quast TM, Self AR, Browning RF. Diagnostic Evaluation of Bronchiectasis. Dis Mon 2008; 54: 527-39.
11. Vivancos J, Rubio P, Mármol P. Enfermedades de las vías aéreas. En: Fernández J, Moreno I, eds. Diagnóstico por imagen del tórax: Tomografía computarizada y Resonancia magnética. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2006. p. 199-246.
12. Bhalla M, Turcios N, Aponte V et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology 1991; 179: 783-88.
13. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. Resp Med 2007; 101: 1163-70.
14. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? Eur Respir J 2005; 26: 8-11.
15. Pasteur AC, Helliwell SM, Houghton SJ, Web SC, Foweraker JE, Coulden RA et al. An investigation into causa-

tive factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1277-84.

16. Chang AB, Bilton D. Exacerbations • 4: Non-CF bronchiectasis. Thorax 2008; 63: 269-76.
17. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano JB. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chest 2007; 132: 1-8.
18. Ten Hacken NHT, Wijkstra PJ, Kerstjens HAM. Treatment of bronchiectasis in adults. BMJ 2007; 335: 1089-93.
19. De Gracia J, Vendrell M, Álvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. Int Immunopharmacol 2004; 4: 745-53.
20. Navas B, Vaquero JM, Santos F, Cobos MJ, Fernández MC, Muñoz L. Impacto clínico y evolución microbiológica tras tratamiento con tobramicina inhalada en bronquiectasias colonizadas por Pseudomonas aeruginosa. Neumosur 2008; 20 (3): 129-33.
21. Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, Middleton P, Ward C, Rutherford RM. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. Respir Med 2008; 102: 1494-6.
22. Bilton D, Henil N, Morrissey B et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of P. aeruginosa infection in adult bronchiectasis. Chest 2006; 130: 1503-10.
23. Mutalithas K, Watkin G, Willig B et al. Improvement in health status following bronchopulmonary hygiene physical therapy in patients with bronchiectasis. Respir Med 2008; 102: 1140-4.
24. Havasi V, Hurst CO, Briles TC et al. Inhibitory effects of hypertonic saline on P. aeruginosa motility. J Cystic Fibrosis 2008; 7: 267-9.
25. Martínez-García MA, Perpiñá M, Román P et al. Determinants of quality of life in patients with clinically stable bronchiectasis. Chest 2005; 128: 739-45.
26. Barker AF, Couch L, Fiel SB et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum Pseudomonas aeruginosa density in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 481-5.
27. Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with Pseudomonas aeruginosa. Chest 2001; 120: 114S-7S.
28. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. Chest 2005; 127: 1420-6.
29. Drobnic ME, Suñe P, Montoro JB et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic bronchial infection with Pseudomonas aeruginosa. Ann Pharmacother 2005; 39: 39-44.
30. Steinfort DP, Steinfort C. Effect of long-term nebulized colistin and lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. Intern Med J 2007; 37: 495-8.
31. Geller DE, Constan MW, Smith J, Nooberg SB, Conrad C. Novel tobramycin inhalation powder in CF subjects: pharmacokinetics and safety. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 307-13.
32. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P et al. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. Resp Med 2006; 100: 1623-32.
33. Casas F, Olveira C, Dorado A, Montes M. Bronquiectasias: actualización en el tratamiento de la infección bronquial. En: Monografía Neumosur. Actualización en el tratamiento de infecciones respiratorias. Neumosur; Suplemento diciembre 2008. p. 49-59.
34. Olveira G, Padilla A, Olveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. En: Bellido D, De Luis D, eds. Manual de Metabolismo y Nutrición. Madrid: Díaz de Santos; 2006. p. 455-70.
35. Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Saryal S, Acican T et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. Respir Med 2007; 101: 1390-7.

50

Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico

A. Salvatierra Velázquez, J.R. Cano García, P. Moreno Casado, D. Espinosa Jiménez, J. Illana Wolf

ACTUALIZACIÓN

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor más frecuente y el que mayor mortalidad ocasiona en el mundo desarrollado. La incidencia actual del CP en España es de 77,4 nuevos casos por 100.000 habitantes, con una tasa de sólo el 8,1% en mujeres, debido con probabilidad a la relativamente tardía adopción por la mujer del hábito tabáquico. Sin embargo, se espera que en España, durante esta década, el CP en la mujer supere en incidencia y mortalidad al cáncer de mama. En el hombre, la incidencia y mortalidad por CP ha dejado de aumentar como resultado de la disminución del hábito tabáquico en las últimas décadas.

El humo del tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CP. Los fumadores tienen un riesgo aproximadamente 20 veces mayor que los no fumadores de padecer CP. De la misma forma, la exposición pasiva al humo del tabaco incrementa el riesgo de desarrollar un CP entre un 20 y un 30% respecto a la población no expuesta. El riesgo está relacionado con el número de cigarrillos, la duración del hábito, la edad de inicio, la profundidad de la inhalación del humo y la cantidad de alquitrán y nicotina de los cigarrillos. El humo del tabaco contiene multitud de agentes carcinogénicos o procarcinogénicos que son responsables de las mutaciones de los genes que regulan el crecimiento celular.

Dejar de fumar produce una disminución gradual del riesgo de padecer CP. No obstante, incluso tras 40 años de abstinencia tabáquica, el riesgo aún es mayor que el de la población no fumadora[1].

La exposición laboral al alquitrán, hollín, arsénico, cromo y níquel y, sobre todo, al asbesto, incrementa el riesgo de CP, al igual que la exposición a radiaciones ionizantes, ya sean de transferencia energética lineal baja –rayos x y gamma–, o alta –radón y neutrones–.

Otros factores de riesgo para CP son una dieta baja en frutas y, sobre todo, vegetales[2], la presencia de enfermedad obstructiva crónica y de neumoconiosis.

Patogénesis y anatomía patológica

La susceptibilidad a desarrollar CP depende fundamentalmente de cuatro tipos de genes: oncogenes, genes supresores tumorales, genes codificadores de enzimas convertidoras de procarcinogénicos en carcinogénicos y genes inhibidores de carcinogénicos.

Desde el punto de vista histológico, se suceden los siguientes cambios: proliferación de las células basales, desarrollo de atipias nucleares y nucléolos prominentes, estratificación, metaplasia escamosa, carcinoma *in situ* y carcinoma invasor.

La clasificación anatomopatológica tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Existen dos grandes grupos de CP: carcinoma no microcelular y carcinoma de células pequeñas.

Dentro del grupo carcinoma no microcelular se encuentran el epidermoide –incluyendo el escamoso–, el adenocarcinoma –incluyendo el bronquioloalveolar– el de células grandes –incluyendo el de células gigantes y el de células claras– y los mixtos, como el adenoescamoso. El carcinoma epidermoide tiende a invadir localmente antes de diseminarse sistémicamente; por el contrario, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes muestran tendencia a extenderse extratorácicamente de forma temprana.

El carcinoma epidermoide suele originarse en la vía aérea central, en zonas del epitelio crónicamente dañado, pasando por las fases de metaplasia, displasia y carcinoma; es el tipo celular con más tendencia a la cavitación; desde el punto de vista histológico se caracteriza por la presencia de queratinización y de puentes intercelulares. El carcinoma de células grandes representa a un grupo de tumores indiferenciados al microscopio óptico y que muestran marcadores de diferenciación glandular o neuroendocrina al microscopio electrónico o con técnicas inmunohistoquímicas; suele asentar en la periferia, sin clara relación con el bronquio. La mayoría de los adenocarcinomas también se originan periféricamente; al microscopio óptico muestran formaciones glandulares, estructura papilar o producción de mucina; en el análisis inmunohistoquímico expresan citoqueratinas de bajo peso molecular, antígeno carcinoembrionario y antígeno de membrana celular; el carcinoma bronquiolo-alveolar es un subtipo de adenocarcinoma con un patrón de crecimiento puramente bronquiolo-alveolar, sin invasión del estroma, vasos ni pleura; es el tumor de mejor pronóstico, debido a su alto grado de diferenciación.

El carcinoma de células pequeñas es el más agresivo, con una tasa de crecimiento rápida y una tendencia a metastatizar tempranamente en mediastino y en los tejidos extratorácicos. En el 85% de los casos se origina en la submucosa de la vía aérea central; histológicamente se caracteriza por una proliferación de células de bordes mal definidos, citoplasma escaso, cromatina nuclear de gránulos finos y nucléolos ausentes o discretos, con un alto índice mitótico y tendencia a la necrosis.

Clínica

El CP suele ser clínicamente silente durante la mayor parte de su curso. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, el 90% de los pacientes están sintomáticos; en el resto, el diagnóstico de CP se sospecha por hallazgos radiológicos. Los síntomas y signos derivan del crecimiento tumoral local, de la obstrucción o invasión de las estructuras adyacentes, de la afectación de las estaciones ganglionares regionales, de la diseminación hematógena extratorácica y de los efectos ocasionados por substancias biológicas producidas por el tumor –síndromes paraneoplásicos–.

Síntomas relacionados con el tumor primario

La tos de nueva presentación o el cambio en la naturaleza de la tos crónica es el síntoma más frecuente producido por el CP. La hemoptisis, ya sea franca o, más frecuentemente, en forma de expectoración hemoptoica recurrente, suele aparecer cuando se ulcera la mucosa bronquial. La disnea es también un síntoma frecuente, generalmente asociada a un incremento de la expectoración y de la tos, aunque puede también deberse a la presencia de atelectasia o de neumonitis obstructiva. La mitad de los pacientes manifiestan ciertas molestias torácicas intermitentes y mal definidas, pero cuando el tumor afecta a la pleura el dolor adquiere características pleuríticas.

Síntomas y signos asociados a la compresión o invasión de las estructuras intratorácicas

La invasión pleural, además de dolor, puede producir disnea por derrame pleural. La afectación de la pared torácica suele provocar un dolor intenso y fijo, que puede incrementarse con la palpación. El tumor del vértice pulmonar, también llamado tumor de Pancoast, crece cercano al plexo braquial, infiltrando generalmente las raíces octava cervical

y primera y segunda torácicas, y ocasionando dolor de hombro irradiado a la zona cubital del antebrazo, cambio en la temperatura cutánea y atrofia muscular. La parálisis del nervio laríngeo recurrente, fundamentalmente el izquierdo, bien por compresión o por invasión del tumor o de adenopatías, causa disfonía, además de alteración de la tos y dificultad para la expectoración, con el subsecuente incremento del riesgo de aspiración. La parálisis del nervio frénico provoca elevación del hemidiafragma y aumento de la disnea. La afectación de la cadena simpática y del ganglio estrellado provoca el síndrome de Horner –enoftalmos, ptosis, miosis y pérdida de sudoración homolateral–. El tumor o las adenopatías pueden obstruir la vena cava superior, causando el denominado *síndrome cava superior* –hinchazón de cara y cuello, venas dilatadas en torso, hombros y miembros superiores, cefalea, vértigo, somnolencia y visión borrosa–. La semiología de taponamiento cardíaco puede revelar la afectación del pericardio y corazón. La disfagia hará sospechar la compresión o invasión del esófago por el tumor o por adenopatías mediastínicas.

Síntomas y signos asociados a la afectación metastásica extratorácica

Aproximadamente un tercio de los pacientes manifiestan síntomas secundarios a metástasis en el momento del diagnóstico. Aunque el CP puede metastatizar en cualquier órgano o sistema, los lugares de asiento más frecuentes son el esqueleto óseo, el hígado, las suprarrenales y el cerebro.

El síntoma fundamental de las metástasis óseas es el dolor. Las metástasis hepáticas suelen ocasionar un cuadro constitucional, afectándose la función hepática sólo en fases muy avanzadas. Las metástasis suprarrenales suelen ser asintomáticas; excepcionalmente pueden ocasionar un cuadro de insuficiencia suprarrenal. Las metástasis cerebrales pueden producir cefaleas, vómitos, convulsiones, cambios de la personalidad y alteraciones neurológicas focales variadas.

Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos, presentes en aproximadamente un 10% de los pacientes con CP, pueden representar la primera manifestación de la enfermedad o el primer signo de recurrencia tras el tratamiento. Forman un grupo heterogéneo de cuadros clínicos no relacionados con los efectos físicos del tumor primario o de las metástasis. Son normalmente secundarios a la producción de substancias biológicamente activas por el propio tumor o como respuesta orgánica al mismo. Los síndromes pueden ser sistémicos (cuadro constitucional, fiebre, etc.), endocrinos (hipercalcemia, síndrome por secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing, etc.), neurológicos (degeneración cerebelosa subaguda, mononeuritis múltiples, síndrome de Eaton-Lambert, encefalomielitis, etc.), esqueléticos (osteoartropatía hipertrófica, dedos "en palillos de tambor"), hematológicos (estados de hipercoagulabilidad, reacción leucemoide, etc.), renales (síndrome nefrótico, glomerulonefritis), cutáneos (acantosis *nigricans*, dermatomiositis, etc.) y metabólicos (acidosis láctica, hipouricemia, etc.). Es importante no confundir estos síndromes con enfermedad metastásica, ya que puede llevar a adoptar un tratamiento paliativo inadecuado. Generalmente, los síndromes paraneoplásicos desaparecen con el tratamiento eficaz del CP.

Diagnóstico

El CP se sospecha tras la aparición de una imagen radiológica compatible en un paciente habitualmente sintomático. El método para obtener una confirmación citohistológica depende del tamaño y localización de la lesión pulmonar, de la sospecha de probables metástasis extratorácicas y de la actitud terapéutica prevista. El esquema diagnóstico debe perseguir el uso del procedimiento más rentable para el diagnóstico y estadificación, así como evitar pruebas molestas, potencialmente lesivas o innecesarias. En pacientes con sospecha de metástasis extratorácica, la obtención de una muestra citohistológica de la lesión secundaria –normalmente por punción-aspiración con aguja fina o aguja de corte– es el camino más corto para obtener el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad. Desgraciadamente, no siempre es fácil su obtención (por ejemplo, en las lesiones cere-

brales), debiéndose optar por biopsiar la lesión primaria por el método que se considere más apropiado. Si el tumor primario se acompaña de un derrame pleural, la vía más eficiente es su estudio; el estudio citológico del líquido pleural tiene mayor sensibilidad que la biopsia pleural ciega, al asentar inicialmente las metástasis de forma preferente en la pleura visceral; no obstante, la biopsia pleural por toracoscopia es el método más rentable en el estudio del derrame pleural que acompaña a un posible CP, con una sensibilidad entre el 90 y el 100%. Si las técnicas de imagen ponen de manifiesto una afectación mediastínica extensa, la toma de muestra citohistológica mediante fibrobroncoscopia con punción-aspiración transtráqueo-bronquial, punción-aspiración transtorácica o ecográfico-endoscópica, pueden establecer el diagnóstico y la estadificación mediastínica. Sin embargo, el bajo valor predictivo negativo de estas técnicas aconseja la realización de una exploración quirúrgica del mediastino en pacientes sin un resultado diagnóstico concluyente. Cuando la lesión se manifiesta como un nódulo pulmonar solitario periférico, sin datos que hagan sospechar estadio avanzado de la enfermedad, en un paciente con alto riesgo epidemiológico y clínico para CP, un riesgo quirúrgico aceptable y una actitud positiva para la cirugía, la biopsia por escisión mediante toracoscopia y la subsiguiente lobectomía (si se confirma el diagnóstico) es, sin duda, la conducta más eficiente.

Para las restantes presentaciones existe una gama de pruebas diagnósticas que oscilan desde las absolutamente incruentas –como la citología de esputo– a la exploración quirúrgica mediante toracoscopia o toracotomía. La citología de esputo es especialmente útil en los pacientes con tumores centrales y que tienen expectoración hemoptoica, con una sensibilidad cercana al 70%. La fibrobroncoscopia y las técnicas cito-histológicas asociadas –broncoaspirado, cepillado, biopsia bronquial y biopsia transbronquial– ofrecen una alta rentabilidad diagnóstica, fundamentalmente cuando la lesión es central y visible endoscópicamente, con una sensibilidad cercana al 90%. En las lesiones periféricas, la rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia depende del tamaño del tumor, de la localización, de la existencia de afectación bronquial en la tomografía computarizada (TC), de si está guiada radiológicamente y del número de muestras biópsicas que se tomen, con una sensibilidad próxima al 70%. La punción-aspiración transtorácica en las lesiones periféricas alcanza una sensibilidad global del 90%. La rentabilidad es mayor cuando la punción está guiada por TC que por fluoroscopia. Sin embargo, dado el relativo alto porcentaje de falsos negativos, la punción-aspiración transtorácica no es útil para descartar un cáncer; por ello, ahondando en lo anteriormente expuesto, esta prueba no está justificada en el diagnóstico de una lesión sospechosa de CP, en un estadio aparentemente inicial, y en un paciente buen candidato para la cirugía.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es capaz de detectar una alta tasa metabólica tisular, por lo que puede tener cierta utilidad en la caracterización de una lesión pulmonar. La sensibilidad y especificidad de la PET en la caracterización de una lesión pulmonar como maligna es del 97 y 78%, respectivamente. Los resultados falsos negativos pueden deberse al tamaño de las lesiones –inferiores a 0,6-1 cm–, y a la relativamente baja tasa metabólica que exhiben los tumores carcinoides y el carcinoma bronquioloalveolar. Los resultados falsos positivos resultan de la alta tasa metabólica que caracteriza a ciertos procesos infecciosos o inflamatorios, como las infecciones pulmonares por bacterias, micobacterias y hongos, y los nódulos reumatoideos, entre otros.

ESTADIFICACIÓN

Introducción

La estadificación del CP, entendida como la clasificación de la extensión anatómica de la enfermedad en grupos –según el pronóstico–, persigue varios fines. Además de la estimación pronóstica, la estadificación anatómica es esencial para planificar el tratamiento, evaluar los resultados e intercambiar información de forma fidedigna. La clasificación anatómica actual del CP[3] utiliza los descriptores T –tumor–, N –nódulos adenopáticos– y M –metástasis–, es válida para cualquier estirpe

de CP y está avalada por todas las sociedades científicas mundiales (Tabla I). No obstante, esta clasificación está fundamentada en una base de datos relativamente pequeña, de 5.319 casos. La *International Association for Study of Lung Cancer Committee* (IASLC) ha efectuado un estudio con datos obtenidos de 46 fuentes, procedentes de 19 países, alcanzando casi los 68.000 casos válidos. Tras su análisis y validación exhaustiva, tanto interna como externa, ha efectuado una serie de recomendaciones que serán incorporadas en la séptima edición de la clasificación TNM y que se publicarán en 2009[4]. En resumen, los cambios propuestos son los siguientes:

- **Descriptor T:** subclasificar el T1 como T1a (≤ 2 cm) y T1b (> 2 cm), así como el T2 en T2a (> 3 cm y < 5 cm), T2b (> 5 cm y < 7 cm) y T2c (> 7 cm), reasignando el T2c como T3. Reclasificar el T4 por nódulo adicional en el mismo lóbulo como T3. Reclasificar el M1 por nódulo adicional en el mismo pulmón, pero diferente lóbulo, como T4.
- **Descriptor N:** no recomiendan cambios hasta obtener datos más detallados de futuras investigaciones.
- **Descriptor M:** reclasificar la diseminación pleural (derrame pleural o pericárdico maligno, o nódulos pleurales) de T4 a M1. Subclasificar M1 en M1a (afectación neoplásica pleural o nódulos contralaterales) y M1b (metástasis a distancia).

Metodología de estadificación

El proceso de estadificación comprende la evaluación del tumor en sí –localización, tamaño y eventual invasión de estructuras adyacentes–, de las estaciones linfáticas regionales y de los órganos y tejidos extratorácicos. La metodología con la que llevar a cabo la estadificación es, sin embargo, objeto de continua controversia. Además, debido al progreso en los conocimientos, al desarrollo de nuevas herramientas pronósticas y al perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, la metodología de estadificación está en permanente evolución.

En la estadificación hay que considerar el momento clínico en el que se efectúa. La estadificación llevada a cabo antes del tratamiento es la estadificación clínica –cTNM– y puede incluir métodos quirúrgicos, como la exploración quirúrgica del mediastino o la toracoscopia. Esta estadificación es crucial para seleccionar el tratamiento. Cuando a la clasificación clínica se le añaden los hallazgos quirúrgicos y el estudio anatomopatológico de las piezas resecadas, pasa a ser estadificación patológica –pTNM–, cuyo máximo interés es la estimación pronóstica.

Es de esperar que, en un futuro próximo, la estadificación anatómica se enriquezca con el análisis de factores biológico-moleculares que, indudablemente, mejorarán la toma de decisiones terapéuticas, así como su valor pronóstico.

Estadificación intratorácica

Estadificación no invasiva

- La **historia y exploración clínica** pueden orientar acerca de la afectación de las estructuras intratorácicas. Los tumores de localización central suelen ocasionar un dolor vago, mal definido, frecuentemente referido a la región retroesternal. El dolor de características pleuríticas o parietal, los síntomas neurológicos característicos de la afectación del plexo braquial y de la cadena simpática, la disfonía por parálisis recurrencial, la presencia de un síndrome de vena cava superior, la disfagia y la semiología del taponamiento cardiaco harán sospechar la invasión o la compresión de estas estructuras directamente por el tumor, o por afectación ganglionar. La existencia de adenopatías supraclaviculares, cervicales o axilares sugerirá su afectación.
- La **Rx P-A y lateral de tórax** es la técnica de imagen con la que normalmente se detecta el CP. Aunque puede ocasionalmente ser la única técnica de imagen necesaria para la estadificación del CP (por ejemplo, ante el hallazgo de metástasis óseas, masas adenopáticas masivas contralaterales o derrame pleural), es la TC de tórax la técnica inicial de elección universalmente aceptada para este cometido[5].

Tabla I. Clasificación TNM del cáncer de pulmón

Descriptor T (tumor primario)

TX No se puede valorar el tumor primario, o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o especimenes bronquiales, pero no visible en las técnicas de imagen o broncoscopia

T0 Sin evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma *in situ*

T1 Tumor de ≤ 3 cm de diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar. T1a ≤ 2 cm; T1b > 2 cm

T2 Tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación al tamaño o a la extensión:
- Más de 3 cm de diámetro mayor
- Afecta el bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal
- Invade la pleura visceral
- Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no afecta a un pulmón entero
- T2a > 3 cm y < 5 cm; T2b > 5 cm y < 7 cm; T2c > 7 cm, reasignado como T3

T3 Tumor de cualquier tamaño, que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluye tumores del vértice pulmonar), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afectación de la misma; o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero

T4 Tumor de cualquier tamaño, que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo/s tumoral/es satélites del original, en el mismo lóbulo (reasignado como T3); tumor con derrame pleural maligno

Descriptor N (ganglios linfáticos regionales)

NX No se pueden valorar los ganglios regionales

N0 Sin metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa

N2 Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales

N3 Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi- o contralaterales)

Descriptor M (metástasis a distancia)

MX No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia

M0 Sin evidencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia que incluye nódulo/s tumoral/es en otro lóbulo, ipsilateral (reasignado como T4) o contralateral; afectación pleural. M2 metástasis a distancia

Clasificación por estadios

Oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T1	N1	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
Estadio IIIB	T4	N0-3	M0
	T1-3	N3	M0
Estadio IV	T1-4	N0-3	M1

- La **TC de tórax** es útil en la evaluación del factor T. La TC permitirá medir con cierta precisión el tamaño del tumor, complementar los hallazgos broncoscópicos de estadificación respecto a la vía aérea, así como la presencia y magnitud de atelectasias y de derrame pleural. La invasión de la pleura visceral –T2– es un factor de mal pronóstico, difícil de evaluar con la TC; no obstante, la TC helicoidal con reconstrucción tridimensional puede ser útil a este respecto. Si bien el sistema internacional de estadificación no hace referencia concreta a la transgresión cisural, su reconocimiento por pruebas de imagen constituye una valiosa información en la planificación del tratamiento quirúrgico. Este hecho es especialmente interesante en pacientes con escasa reserva funcional respiratoria y cuando se planifica una resección transtoracoscópica. La rentabilidad de la TC convencional en la evaluación de la afectación de la pared torácica –T3– es relativamente baja; sin embargo, la TC helicoidal con cortes finos y reconstrucción en planos diferentes del axial y tridimensionales incrementa esta rentabilidad. A pesar de ello, sólo los signos de destrucción de arcos costales o cuerpos vertebrales adyacentes al tumor, junto a la existencia de una masa que afecte a los tejidos blandos parietales son signos inequívocos de afectación parietal. Los criterios más utilizados para sospechar afectación de la pared torácica son: a) engrosamiento pleural adyacente al tumor; b) contacto entre tumor y pared de más de 3 cm; c) ángulo obtuso entre el tumor y la superficie pleural; d) invasión o aumento de densidad de la grasa extrapleural adyacente; e) asimetría de los tejidos blandos contiguos; f) masa insinuada en la pared torácica. La TC es capaz de poner de manifiesto la invasión franca de las estructuras mediastínicas –T4–. Así, es relativamente fácil determinar su invasión si el tumor engloba y estrecha la tráquea, el tronco de la arteria pulmonar o sus ramas intrapericárdicas, la cava, la aorta o el esófago. También es concluyente de infiltración la existencia de digitaciones irregulares que parten del tumor y que reemplazan el tejido graso mediastínico. No obstante, cuando no hay signos claros de infiltración, su rentabilidad es baja (sensibilidad inferior al 60%), sin que la TC helicoidal la haya mejorado significativamente. Por tanto, la sospecha de infiltración parietal o mediastínica, basada exclusivamente en los hallazgos de la TC, no constituye un criterio de contraindicación para la exploración quirúrgica. La TC puede poner de manifiesto la presencia de nódulos tumorales satélites en el mismo lóbulo –T3–, así como focos tumorales discontinuos en pleura visceral o parietal –T4–. La afectación linfática mediastínica en el CP, presente en el 30-44% de los pacientes en el momento del diagnóstico, es, junto a la presencia de metástasis a distancia, un factor pronóstico ominoso. Desde el punto de vista quirúrgico supone la irresecabilidad o la necesidad de quimioterapia de inducción. Aunque la TC es una buena herramienta para la detección

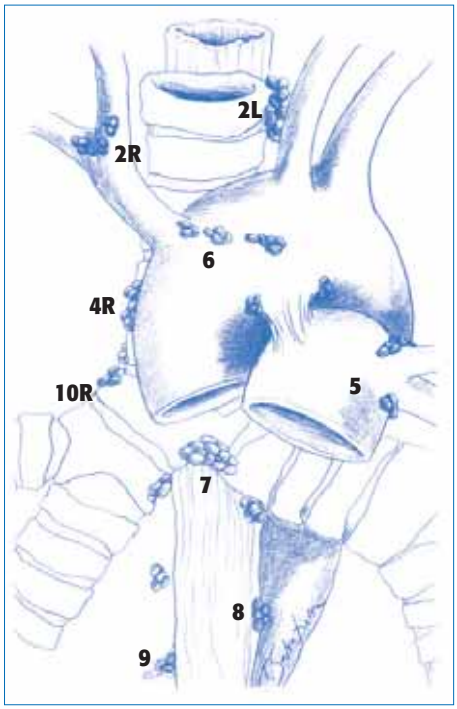

Figura 1. Mapa ganglionar mediastínico.

de adenopatías mediastínicas, no permite diferenciar entre benignidad y malignidad. Teniendo en cuenta una serie de criterios, de entre los que destaca el tamaño de las adenopatías –generalmente, un diámetro en el eje corto ≥ 1 cm–, la sensibilidad y especificidad de la TC en la estadificación mediastínica, con una mediana de la prevalencia de metástasis mediastínica del 28%, es del 51 y 86%, respectivamente[6]. Tal vez el hallazgo más relevante es que, según estos datos, aproximadamente el 40% de los pacientes considerados por criterios de TC como N2 son realmente N0 y el 20% de los considerados por TC como N0 son realmente N2. Dada esta baja rentabilidad, la estadificación del factor N no puede descansar sólo en los hallazgos de la TC, por lo que a ningún paciente se le debe negar la posibilidad de cirugía por el simple hallazgo de adenopatías mediastínicas en la TC. La TC puede servir además como guía para elegir el método más apropiado para obtener muestras citohistológicas ganglionares.

- La **resonancia magnética**, a pesar de sus ventajas teóricas sobre la TC –ausencia de radiaciones ionizantes, mayor resolución de contraste y buena definición de las estructuras vasculares sin necesidad de utilizar contraste–, es una técnica de imagen secundaria en la estadificación del CP y sólo ofrece ventajas en el estudio del tumor de vértice pulmonar y, tal vez, en la demostración de invasión vertebral y vascular.
- El papel exacto de la **PET** en la estadificación del CP está aún por definir. Sin embargo, parece claro que la estadificación del mediastino por PET es mejor que la que se obtiene por TC, alcanzando, para una mediana de prevalencia de enfermedad mediastínica del 29%, una sensibilidad del 74% y una especificidad del 85%[6]. No obstante, la PET sigue siendo imperfecta para este fin. Está claro que un resultado positivo en la PET debe ser confirmado citohistológicamente, y existen grandes controversias respecto a si un resultado negativo en la PET permite obviar la mediastinoscopia previa a la toracotomía, sobre todo si existen criterios de N2 o N1 por TC, en tumores centrales y en adenocarcinomas[7]. La PET también puede ser útil en la evaluación de un segundo nódulo pulmonar o de un derrame pleural acompañante[6].

Estadificación invasiva

El método invasivo para la estadificación del factor T suele ser la toracoscopia, aunque la mediastinoscopia también puede ser útil en determinados casos. Sin embargo, el papel principal de la estadificación intratorácica invasiva es la evaluación de la afectación ganglionar mediastínica. El método de biopsia de las adenopatías mediastínicas puede ser mediante punción-aspiración con aguja fina –transbronquial, transtorácica, ecográfica-endoscópica– o por biopsia quirúrgica –mediastinoscopia, mediastinotomía y toracoscopia–. La **punción-aspiración transbronquial** permite obtener un espécimen adecuado en aproximadamente el 90% de los casos, especialmente cuando las adenopatías son subcarinales y tiene una sensibilidad del 78%[8]. La **punción-aspiración transtorácica**, utilizada generalmente en pacientes con afectación mediastínica voluminosa, tiene una sensibilidad cercana al 90%[8]. La **punción-aspiración ecográfica-endoscópica** a través del esófago es particularmente útil en las adenopatías del ligamento pulmonar, ventana aorto-pulmonar y subcarinales La sensibilidad es del 84%[8]. La **punción-aspiración ecográfica realizada endobronquialmente**, a pesar de ser aún poco utilizada, ofrece una sensibilidad del 90%[8]. La **mediastinoscopia cervical** permite biopsiar las adenopatías paratraqueales derechas e izquierdas, altas y bajas, así como las subcarinales anteriores; la sensibilidad global es del 80%[8] para la mediastinoscopia estándar y del 90% para la videomediastinoscopia[9]. El acceso quirúrgico a las adenopatías de la ventana aorto-pulmonar y prevasculares requiere la **mediastinoscopia cervical extendida**[10] o la **mediastinotomía paraesternal**, con sensibilidades globales cercanas al 50 y 70%, respectivamente. La **toracoscopia** también puede ser útil en la estadificación mediastínica del CP. En general, sólo se explora un lado del mediastino;

el acceso al lado derecho es fácil, pero no lo es tanto en las adenopatías paratraqueales del lado izquierdo. La sensibilidad es muy variable –entre el 37 y el 100%– sin que esta amplia variación quede clara.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Introducción

El fin del tratamiento quirúrgico es la resección completa de la tumoración y de todo el drenaje linfático intrapulmonar. Una resección incompleta, además de no mejorar la supervivencia, expone a complicaciones, empeora la calidad de vida y retrasa el tratamiento quimio o radioterápico. Si no está establecido el diagnóstico preoperatoriamente, y es factible realizarlo sin violar los principios oncológicos, se aconseja la toma de biopsia y su análisis intraoperatorio. Si no es factible y la resección es una lobectomía, puede realizarse sin confirmación histológica; si se trata de una bilobectomía o neumonectomía, debe realizarse biopsia, generalmente mediante aguja de corte.

Las resecciones estándar son las anatómicas: lobectomía, lobectomía "en manguito", bilobectomía y neumonectomía. Las resecciones infralobares, sobre todo las no anatómicas, sólo suelen emplearse en pacientes que no toleran la lobectomía o tengan tumores múltiples sincrónicos o metacrónicos.

Técnicas quirúrgicas

La **lobectomía** es la resección más idónea del CP localizado en un solo lóbulo. Las resecciones menores tienen un índice más alto de recurrencia local y una menor supervivencia[22,23]. La **lobectomía "en manguito"** es una técnica que evita la neumonectomía y que consiste en la resección de un lóbulo con un segmento circunferencial del bronquio principal adyacente afectado, con reanastomosis del lóbulo distal; se realiza cuando una lobectomía estándar no asegura bordes de resección libres de tumor. Cuando está afectada la arteria, puede también evitarse la neumonectomía mediante resección del segmento infiltrado y angioplastia. Estas técnicas ofrecen una mejor supervivencia[24] y una mejor calidad de vida[25] que la neumonectomía. En general, la lobectomía presenta una mortalidad perioperatoria inferior al 5%.

La **bilobectomía** consiste en la resección del lóbulo medio y del lóbulo superior o inferior derechos. Se indica cuando el tumor trasgrede la cisura o está muy cercano a una cisura incompleta, así como en ciertos casos de afectación vascular o linfática interlobar. La mortalidad perioperatoria es cercana al 6%[26].

La **neumonectomía** está indicada en tumores centrales que no puedan ser extirpados mediante lobectomía. A veces es necesario efectuar la ligadura de los vasos pulmonares intrapericárdicamente. Cuando está afectada la carina principal, en casos muy seleccionados es posible efectuar una neumonectomía con "manguito" traqueal. La mortalidad perioperatoria alcanza un 7%, con una tasa de complicaciones que puede llegar al 40%[27].

La **segmentectomía** es una resección anatómica sublobar controvertida en el tratamiento del CP, si bien en casos de T1 N0 periféricos y pequeños va ganando credibilidad, con una mayor preservación de la función pulmonar, supervivencias similares o superiores a la lobectomía y una morbimortalidad similar o más baja[28].

La **resección "en cuña"** es un exéresis no anatómica, que pretende resecar todo el tumor con el mínimo sacrificio del parénquima. Suele utilizarse en pacientes con una pobre función pulmonar o con tumores sincrónicos o metacrónicos que no tolerarían una lobectomía. Con respecto a las resecciones anatómicas, la resección "en cuña" presenta un mayor riesgo de recurrencia local y, quizás, una menor supervivencia[29]. Con el fin de reducir la recurrencia local, se está utilizando la braquiterapia intraoperatoria, con resultados esperanzadores[30].

La **resección toracoscópica videoasistida** se usa cada vez más frecuentemente en la resección del CP. La lobectomía toracoscópica videoasistida en pacientes con estadio I del CP ofrece resultados excelentes[31]. Esta técnica parece reducir el dolor postoperatorio, la respuesta inflamatoria sistémica y el tiempo de inactividad postquirúrgica, a la vez que preserva mejor la función pulmonar. Sin embar-

go, la ventaja verdadera de la resección toracoscópica videoasistida frente a la resección mediante toracotomía sin sección muscular aún es fuente de controversia.

El papel de la **linfadenectomía completa** frente a la **biopsia ganglionar** en la cirugía del CP sigue siendo debatido. La linfadenectomía completa es más segura a la hora de establecer una estadificación correcta. Sin embargo, muchos cirujanos no la realizan aduciendo que no parece incrementar la supervivencia y sí las complicaciones –sobre todo afectación del recurrente y del conducto torácico–. Sin embargo, un estudio aleatorizado sobre más de 1.000 pacientes demostró que la linfadenectomía completa no aumenta la morbi-mortalidad[32]; además, otros estudios encuentran una mejor supervivencia cuando se realiza[33-35].

Indicación por estadios

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en el **estadio I** del CP. El tipo de resección estándar es la lobectomía si el paciente la tolera. La tasa de supervivencia a 5 años tras resección es del 60-80% en los T1 y del 50-60% en los T2.

En el **estadio II**, la lobectomía es el procedimiento de elección, con una tasa de supervivencia a 5 años del 40-55%. En el **estadio IIB por T3 parietal**, la resección "en bloque" del lóbulo y de la pared adyacente ofrece una supervivencia del 60%. Si a la palpación la pleura parietal se despega con facilidad, algunos autores obtienen buenos resultados con la pleurectomía "en bloque" con el lóbulo[36]. En el **estadio IIB por T3 bronquio principal** en los 2 cm próximos la carina, la neumonectomía es el tipo de resección más frecuentemente empleado, si no puede realizarse una resección "en manguito". La supervivencia a 5 años ronda el 40%.

El mejor tratamiento para el CP en **estadio IIIA por N2** aún no está definido. Cuando el N2 ha sido clínicamente indetectable y se encuentra durante la cirugía, la mayoría de los autores aconsejan la resección cuando es posible la lobectomía. En los N2 prequirúrgicos, la mayoría de los pacientes son tratados mediante quimio-radioterapia. Sin embargo, si la afectación pulmonar y la ganglionar parecen resecables –generalmente una única estación ganglionar afecta–, se aconseja la quimioterapia de inducción; si tras ella se objetiva una respuesta o una estabilidad de la lesión, se realiza cirugía, con una supervivencia a 3 años cercana al 25% y una mortalidad perioperatoria del 6%. En el **estadio IIIA por afectación de pleura mediastínica**, el índice de resección suele ser bajo y la supervivencia en los N0 alcanza el 20-30%.

Los pacientes con **estadio IIIB por T4 o N3** suelen considerarse como irresecables, exhibiendo una supervivencia a 5 años menor del 10%. Sin embargo, en ocasiones, la resección completa en pacientes muy seleccionados con enfermedad T4 mejora significativamente la supervivencia. Así, la neumonectomía con resección traqueal "en manguito" y reanastomosis de la tráquea con el bronquio principal contralateral en pacientes jóvenes y con baja morbilidad es una buena opción cuando está afectada la carina principal, con supervivencias de hasta un 44% a 5 años[37]. Los pacientes con nódulos satélite en el mismo lóbulo, clasificados como T4 en la 6ª edición de la clasificación TNM y como T3 en la 7ª, pueden obtener con la cirugía una supervivencia a 3 años del 66%[38]. En pacientes con T4 por invasión de órganos mediastínicos –arteria pulmonar, aurícula, vena cava superior, esófago, cuerpo vertebral– la cirugía "en bloque" puede ofrecer supervivencias prolongadas, siempre que la cirugía sea completa y no se trate de un N2. La enfermedad N3 debe considerarse contraindicación absoluta para la cirugía, excepto como parte de protocolos de investigación.

La mayoría de los pacientes con **estadio IV** no tienen indicación quirúrgica, con una supervivencia a 5 años cercana al 5%. Sin embargo, algunos pacientes muy seleccionados con metástasis solitarias pueden obtener una mejor supervivencia mediante resección quirúrgica del tumor primario y de la metástasis. El tratamiento de la metástasis cerebral única mediante cirugía o radiocirugía puede ofrecer supervivencias a 5 años cercanas al 20%[39]. En pacientes muy seleccionados, la cirugía de la metástasis suprarrenal única ofrece supervivencias a 5 años cercanas al 20%[40].

BIBLIOGRAFÍA

1. Hrubec Z, McLaughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954-1980. En: Burns D, Garfinkel L, Samet JM, eds. Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control. Bethesda, MD: US Government Printing Office; 1997. p. 501-30.
2. Dosil-Díaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Consumption of fruit and vegetables and risk of lung cancer: a case-control study in Galicia, Spain. Nutrition 2008; 24: 407-13.
3. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-7.
4. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P; IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2: 694-705.
5. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 178S-201S.
6. Toloza E, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003 (Suppl): 137s-46s.
7. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. Chest 2004; 125: 2300-8.
8. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA; American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132 (Suppl): 202S-20S.
9. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. Ann Thorac Surg 2003; 76: 208-12.
10. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94: 673-8.
11. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest 2003; 123: 147S-56S.
12. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, López-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1990; 97: 1052-8.
13. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. Chest 1994; 106: 1025-9.
14. Earnest F 4th, Ryu JH, Miller GM, Luetmer PH, Forstrom LA, Burnett OL et al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection--pilot study. Radiology 1999; 211: 137-45.
15. Schirrmeister H, Arslandemir C, Glatting G et al. Omission of bone scanning according to staging guidelines leads to futile therapy in non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 964-8.
16. Hsia TC, Shen YY, Yen RF et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Neoplasma 2002; 49: 267-71.
17. Bury T, Dowlati A, Paulus P et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. Eur Respir J 1997; 10: 2529-34.
18. Saunders CAB, Dussek JE, O'Doherty MJ et al. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. Ann Thorac Surg 1999; 67: 790-7.
19. Graeber GM, Gupta NC, Murray GF. Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 719-27.
20. Gupta N, Graeber G, Rogers J 2nd et al. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. Ann Surg 1999; 229: 286-91.
21. Stroobants SG, D'Hoore I, Dooms C et al. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2003; 4: 242-7.
22. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell cancer by the Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995; 60: 615-23.
23. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 234S-42S.

24. Deslauriers J, Grégoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1152-6.
25. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1782-8.
26. Carbognani P, Tincani G, Solli P, Galimberti A, Cattelani L, Bobbio A et al. The bilobectomies for lung cancer. J Cardiovasc Surg (Torino) 2001; 42: 421-4.
27. Bernard A, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 1076-82.
28. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH Jr, Singh D, Macherey R, Bartley S et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. Ann Thorac Surg 2004; 78: 228-33.
29. Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T, Mori T. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1055-8.
30. Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, Morelli DM, Neuschatz AC, Morr J et al. Limited resection for non-small cell lung cancer: observed local control with implantation of I-125 brachytherapy seeds. Ann Thorac Surg 2003; 75: 237-42.
31. Walker WS, Codispoti M, Soon SY, Stamenkovic S, Carnochan F, Pugh G. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23: 397-402.
32. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE 2nd, Landreneau RJ et al; ACOSOG Z0030 Study Group. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg 2006; 81: 1013-9.
33. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. Ann Thorac Surg 2000; 70: 358-65.
34. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2002; 36: 1-6.
35. Su X, Wang X, Long H, Fu J, Lin P, Zhang L et al. Mediastinal lymph node dissection affects survival in patients with stage I non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg 2008; 56: 226-30.
36. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ, Ginsberg RJ. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. Ann Thorac Surg 1999; 68: 188-93.
37. de Perrot M, Fadel E, Mercier O, Mussot S, Chapelier A, Dartevelle P. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 81-9.
38. Battafarano RJ, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Surgical resection of multifocal non-small cell lung cancer is associated with prolonged survival. Ann Thorac Surg 2002; 74: 988-93.
39. Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Enatsu S, Yamamoto M. Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26: 488-93.
40. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. Ann Thorac Surg 2001; 71: 981-5.

51

Cáncer de pulmón. Tratamientos quimioterápico y radioterápico

J.J. Reina Zoilo, P. Jiménez Gallego, A. Rodríguez Jiménez, A. Montaño Periáñez

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón constituye un auténtico problema de salud. En Andalucía, en el periodo 1975-2003, se produjo una tasa ajustada por edad de 81,3 muertes por 100.000 habitantes y año. Se estima que en el periodo 2010-2014, más de 19.300 andaluces fallecerán por cáncer de pulmón, lo que supone el 23,8% de la mortalidad total por cáncer estimada en este periodo. Es, sin duda, la neoplasia con mayor mortalidad seguida a distancia por el cáncer de colon (11,7%)[1].

El tratamiento del cáncer de pulmón ha permanecido estancado desde la década de 1970 hasta el inicio del nuevo siglo. Sin embargo, en los últimos 10 años se han producido cambios importantes. En los estadios tempranos (II y IIIA), la quimioterapia administrada tras la cirugía se ha comprobado que disminuye el riesgo de recaída. En las neoplasias en estadio III (localmente avanzados), se han mejorado los resultados al combinar más eficazmente la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía. Finalmente, en los estadios avanzados se han incorporado nuevos fármacos, dirigidos contra dianas moleculares específicas, que parecen mejorar las expectativas de estos pacientes.

Al igual que en la edición anterior, utilizaremos el estadiaje TNM en CNMP y la división enfermedad limitada/extensa en CMP comentados en el capítulo 50. Igualmente, para cada una de las recomendaciones de tratamiento adjudicaremos un nivel de evidencia (NE) ajustado a oncología y desarrollado por el *National Cancer Institute* de EE.UU. Este NE se gradúa según la calidad de diseño del estudio y la fuerza del objetivo que se detallan en la Tabla I.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CNMP ESTADIOS I, II Y IIIA

La cirugía continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo en el CNMP en estadios iniciales. Pero, a pesar de la resección completa, estos pacientes siguen teniendo un riesgo importante de recaída y muerte, que varía en función del estadio: a los 5 años habrán fallecido por su cáncer de pulmón desde un 40% de pacientes con CNMP resecado en estadio I hasta un 75% de los que se intervienen en estadio IIIA. Tras la cirugía, la recurrencia metastásica es más frecuente que la local, que sólo ocurre en un 10% de casos, aunque este porcentaje es mayor en los carcinomas epidermoides. Más del 80% de las recaídas se producen en los 2 primeros años tras la cirugía. El objetivo del tratamiento adyuvante sería la utilización de quimioterapia para eliminar los focos micrometastásicos (indetectables por los métodos actuales de diagnóstico), responsables de la recidiva tumoral.

En un metaanálisis publicado en 1995[2], se analizó la utilidad de la quimioterapia adyuvante en

Tabla I. Niveles de evidencia en oncología, según el *National Cancer Institute* (NCI)

Diseño del estudio

1. Ensayo clínico controlado randomizado
   i. Ciego
   ii. No ciego
2. Ensayo clínico controlado no randomizado
3. Serie de casos
   i. Serie de casos consecutiva poblacional
   ii. Serie de casos consecutiva no poblacional
   iii. Serie de casos no consecutiva

Objetivo

A. Mortalidad total o supervivencia global en un tiempo definido
B. Mortalidad específica por causa
C. Calidad de vida adecuadamente recogida
D. Objetivos subrogados
   i. Intervalo libre de enfermedad
   ii. Intervalo libre de progresión
   iii. Respuesta tumoral

Ejemplo: un ensayo clínico randomizado no cegado que estudie las diferencias en supervivencia sería un estudio 1iiA, mientras que un estudio fase II que midiera las respuestas tumorales sería un estudio 3iDiii.

1.394 pacientes con CNMP estadios I, II y IIIA reclutados en 8 ensayos clínicos. Se encontró una mejoría no significativa del riesgo absoluto de muerte del 5% (p: 0,08) en el grupo que recibió quimioterapia adyuvante, más llamativa con los esquemas que contenían cisplatino.

Desde entonces han aparecido numerosos ensayos randomizados que han demostrado que la quimioterapia adyuvante con cisplatino mejora la supervivencia en los pacientes sometidos a cirugía radical de los CNMP. En 2008, Pignon et al. publicaron un metaanálisis de los 5 ensayos principales que agruparon los datos individuales de 4.584 pacientes[3].

Los resultados del metaanálisis muestran, tras una mediana de seguimiento de 5,2 años, un aumento absoluto de la supervivencia del 5,4% a los 5 años (p: 0,005). El beneficio de la supervivencia se relaciona con el estadio, siendo más pronunciado en los estadios II y III. Aunque no se había planificado análisis por subgrupos, en los estadios IB el efecto es más modesto y no alcanza significación estadística. En el estadio IA no parece que la quimioterapia adyuvante tenga utilidad.

Por lo tanto, *existe una mejoría de la supervivencia en los pacientes con CNMP estadios II y IIIA completamente resecado cuando se añade quimioterapia con cisplatino tras la cirugía [NE 1iiA].* Más dudosa es la utilidad del tratamiento adyuvante en estadios IB. No debe indicarse quimioterapia adyuvante en estadios IA.

No existen datos para especificar qué fármacos deben asociarse a cisplatino, aunque la mayoría de estudios utilizaron la combinación de cisplatino + vinorelbina (véanse esquemas de quimioterapia en la Tabla II). Además, la mejoría de la supervivencia era mayor en los pacientes con mejor estado funcional y no se modificaba por otros factores como el sexo, la edad, la histología, el tipo de cirugía o la asociación de radioterapia. La quimioterapia fue bien tolerada, siendo la neutropenia la toxicidad más frecuente. Sólo se produjeron un 0,9% de muertes relacionadas con la quimioterapia.

TRATAMIENTO DEL CNMP ESTADIO III

El tratamiento de los pacientes con CNMP estadio III no está claramente definido, aunque es necesario aclarar que pocos de estos pacientes tendrán posibilidad de curación independientemente de la opción de tratamiento elegida.

Los CNMP estadio III son un grupo heterogéneo de neoplasias y no se puede recomendar un tratamiento estándar para todos los pacientes. Los factores que van a influir en la decisión de tratamiento serían: localización y tamaño del tumor primario, tamaño y número de las adenopatías mediastínicas afectadas, función pulmonar y estado general. Esta heterogeneidad, junto con la diferencia en las pruebas utilizadas en el estadiaje, hace disminuir la calidad de los ensayos clínicos realizados en este grupo de pacientes.

A efectos del tratamiento, los pacientes con CNMP estadio IIIA pueden ser divididos según la presencia o no de afectación ganglionar mediastínica masiva o *bulky*. La definición de afectación mediastínica *bulky* es variable según los estudios, pero podría ser razonable describirla como la pre-

Tabla II. Regímenes de quimioterapia más frecuentes en cáncer de pulmón

Régimen	Fármacos	Dosis y administración	Intervalo
PV	Cisplatino Vinorelbina	100 mg/m², día 1 25 mg/m², días 1, 8 y 15	4 semanas
PG	Cisplatino Gencitabina	100 mg/m² día 1 1000 mg/m², días 1, 8 y 15	4 semanas
CT	Carboplatino Paclitaxel	ABC 6 día 1 225 mg/m² día 1	3 semanas
DP	Cisplatino Docetaxel	75 mg/m² día 1 75 mg/m² día 1	3 semanas
PT	Cisplatino Paclitaxel	75 mg/m² día 2 135 mg/m² día 1	3 semanas
EP*	Cisplatino Etopósido	80 mg/m² día 1 100 mg/m², días 1, 2 y 3	3 semanas
PP	Cisplatino Pemetrexed	60 mg/m² día 1 500 mg/m² día 1	3 semanas
CTB	Carboplatino Paclitaxel Bevacizumab	ABC 6 día 1 200 mg/m² día 1 15 mg/kg día 1	3 semanas
Monoterapia	Docetaxel§ Vinorelbina§# Gencitabina§# Topotecan*§	75 mg/m² día 1 30 mg/m², días 1 y 8 1.000 mg/m², días 1, 8 y 15 1,5 mg/m², días 1 al 5	3 semanas 3 semanas 4 semanas 3 semanas

**Regímenes en cáncer microcítico de pulmón. §Regímenes en 2ª línea. #Regímenes habituales en pacientes con bajo estado funcional (ECOG 2) o ancianos. ABC: área bajo curva calculada según la fórmula de Calvert.*

sencia de adenopatías mediastínicas > 2 cm en su diámetro menor y/o la afectación de más de 2 estaciones ganglionares mediastínicas.

Desde hace tiempo se ha constatado que *la cirugía sola raramente consigue la curación de los pacientes con CNMP estadio IIIA, incluso aquellos con enfermedad no* bulky. *Actualmente se tiende a la utilización de tratamientos combinados con quimioterapia y radioterapia.*

CNMP estadio IIIA no bulky

En esta categoría incluiríamos los estadios IIIA no *bulky* según la definición anterior. En estos pacientes, podría estar indicado un tratamiento neoadyuvante o de inducción, previo a la cirugía. Este tratamiento preoperatorio podría ser quimioterapia, radioterapia o la asociación de ambas.

Los 2 ensayos que han comparado la quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria) seguida de cirugía contra la cirugía sola, han demostrado un significativo pero modesto aumento de supervivencia a favor del tratamiento combinado[3,4]. Ambos ensayos fueron detenidos prematuramente, con menos de 60 pacientes incluidos y en ambos la magnitud del beneficio ha disminuido con el aumento del seguimiento. Las críticas a estos estudios vendrían del escaso número de pacientes y de que el brazo control fuera la cirugía sola que actualmente se considera un tratamiento subóptimo, como prueba el hecho de que en el brazo de cirugía sola la supervivencia a 5 años fuera del 0%. Estudios más recientes y con mayor número de pacientes no han mostrado beneficio para la quimioterapia preoperatoria, o bien ésta se limita

sólo a los estadios I y II[5]. Actualmente, la quimioterapia neoadyuvante se utiliza sólo en casos seleccionados de CNMP estadios IIIA con muy escasa afectación mediastínica.

La radioterapia preoperatoria no juega ningún papel en el tratamiento de estos pacientes, como ha demostrado un ensayo reciente[6].

La quimioterapia + radioterapia concurrente neoadyuvante seguida de cirugía podría ser el tratamiento de elección en los pacientes con CNMP estadio IIIA no bulky *(NE 1iiA),* en función de su superioridad respecto a la quimioterapia aislada o la quimioterapia y radioterapia secuenciales, como comentaremos más abajo en relación al tratamiento de los estadios IIIA *bulky* y IIIB.

La pregunta que queda sin resolver es si la cirugía aporta beneficio al tratamiento de quimioterapia + radioterapia concurrentes en los pacientes con CNMP IIIA no *bulky*. En un ensayo clínico norteamericano comunicado en 2005[7], 425 pacientes con CNMP IIIA-N2 recibieron 2 ciclos de quimioterapia asociados a radioterapia torácica (45 Gy) y luego se randomizaron a ser sometidos a cirugía con 4 ciclos de quimioterapia postoperatoria o a recibir radioterapia torácica hasta completar 61 G sin cirugía. Se observó un incremento significativo del intervalo libre de progresión a los 5 años en el grupo con cirugía. El beneficio en supervivencia no fue significativo, al parecer por la alta mortalidad postoperatoria (26%) en los pacientes sometidos a neumectomía. Los pacientes sometidos a cirugías más económicas (como la lobectomía), sí parecen tener un claro beneficio en supervivencia cuando se asocia cirugía. Por lo tanto, *la cirugía tras quimioterapia + radioterapia concurrentes sólo debe considerarse en el caso de que* ***no*** *sea necesaria la realización de una neumectomía.*

En los pacientes intervenidos quirúrgicamente, como reseñamos en el apartado anterior, es obligatorio plantear el tratamiento con quimioterapia postoperatoria (adyuvante) que ha demostrado aumentar la supervivencia.

En el subgrupo de pacientes con estadio IIIA sin afectación ganglionar mediastínica (T3 N1 M0), el tratamiento adecuado sería el mismo que en los estadios II: cirugía seguida de quimioterapia adyuvante o postoperatoria.

CNMP estadio IIIA bulky *o estadio IIIB*

En los CNMP con estadios III inoperables (IIIA *bulky* y IIIB), el tratamiento tradicional era la quimioterapia seguida de radioterapia en un intento de evitar las toxicidades secundarias a la combinación concomitante de los 2 tratamientos. Existen 2 metaanálisis que agrupan varios ensayos clínicos randomizados y demuestran que la combinación secuencial de quimioterapia y luego radioterapia es superior a la radioterapia sola[8,9].

La quimioterapia + radioterapia concurrentes presentarían algunas ventajas teóricas respecto al tratamiento secuencial: tratamiento temprano de las posibles micrometástasis extrapulmonares y efecto sinérgico de la combinación sobre la enfermedad pulmonar.

La superioridad del tratamiento concurrente sobre el secuencial (quimioterapia + radioterapia > quimioterapia → radioterapia) en los CNMP con estadio III ha sido demostrada en 2 ensayos clínicos randomizados con alto número de pacientes.

En un estudio japonés[10], 320 pacientes fueron randomizados a recibir la combinación de quimioterapia + radioterapia de forma concurrente o secuencial. El tratamiento concurrente obtuvo una significativa mayor supervivencia a los 2 y 5 años (35% *vs.* 27% y 16% *vs.* 9%, respectivamente). Por otra parte, el grupo RTOG incluyó a 610 pacientes con CNMP estadio III; los randomizó en 3 brazos: el primer grupo recibió tratamiento secuencial, el segundo recibió tratamiento concomitante con radioterapia convencional y el tercer grupo también recibió tratamiento concomitante pero con radioterapia hiperfraccionada (2 sesiones diarias en lugar de una)[11]. La supervivencia a los 4 años fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento simultáneo con radioterapia + quimioterapia (21% *vs.* 12%), sin que hubiera diferencias en función del tipo de radioterapia.

No se conoce cuál es el régimen de quimioterapia óptimo para la asociación de quimioterapia + radioterapia, pero la asociación de cisplatino y etopósido es la que se ha usado de forma más fre-

Tabla III. Escala de valoración del estado funcional de un paciente según el ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

Grado ECOG	Definición
0	Totalmente activo, con capacidad para llevar a cabo las actividades que realizaba antes de la aparición de la enfermedad
1	Con dificultad para realizar actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar un trabajo físicamente ligero o sedentario (tareas domésticas ligeras, trabajo de oficina, etc.)
2	Ambulatorio y capaz de autocuidados pero no apto para ningún trabajo externo. Régimen de vida cama-sillón en menos del 50% del tiempo de vigilia
3	Capaz únicamente de autocuidarse parcialmente. Régimen de vida cama-sillón en más del 50% del tiempo de vigilia
4	Completamente dependiente. Incapaz de cualquier tipo de autocuidados. Régimen de vida cama-sillón en la totalidad del tiempo de vigilia
5	Muerto

Puede consultarse en: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649-55.

cuente y con resultados satisfactorios. Inicialmente se utilizaron dosis bajas de quimioterapia para intentar disminuir los efectos secundarios. Sin embargo, los últimos ensayos parecen mostrar que se pueden utilizar dosis similares a los esquemas con quimioterapia sola con una toxicidad manejable.

Por lo tanto, *la asociación de quimioterapia + radioterapia simultáneas es el tratamiento de elección en los pacientes con CNMP estadio III inoperables (NE 1iiA).*

Algunos ensayos clínicos han explorado la utilidad de dar quimioterapia antes del tratamiento combinado (quimioterapia de inducción) o después (quimioterapia de consolidación). Un estudio randomizado del año 2007[12] no muestra ventaja en la quimioterapia de inducción y sí un aumento significativo de la toxicidad. La única posible utilidad de la quimioterapia de inducción sería disminuir el volumen tumoral en aquellos pacientes con gran enfermedad pulmonar, en los cuales la radioterapia tuviera un riesgo elevado de provocar neumonitis post-RT. Por otra parte, la quimioterapia de consolidación (tras la quimioterapia + radioterapia) no ha mostrado ventaja en 2 ensayos clínicos en los que se utilizó quimioterapia de consolidación con docetaxel[13] y gefitinib[14].

En los pacientes con CNMP estadio III y bajo estado funcional (grado ECOG 3 y 4, véase escala en la Tabla III), sería razonable administrar exclusivamente radioterapia. Los beneficios de la radioterapia serían el alivio de síntomas locales, control temporal de la enfermedad localizada en el campo de radiación y posiblemente un modesto aumento de la supervivencia, que alcanza una mediana de 8-12 meses pero con una supervivencia a 5 años de sólo el 5%[15].

TRATAMIENTO DEL CNMP ESTADIO IV O AVANZADO

Quimioterapia en el CNMP avanzado

Múltiples agentes quimioterápicos han mostrado actividad en el CNMP avanzado, la mayoría en ensayos fase II. Los agentes más activos serían el cisplatino, carboplatino, taxanos (paclitaxel y docetaxel), irinotecán, vinorelbina y gencitabina. Actualmente el tratamiento en monoterapia se utiliza sólo en pacientes ancianos, aquellos con estado funcional ECOG 2 (Tabla III) o en 2ª línea.

Muchos estudios han demostrado que *la quimioterapia es útil en el tratamiento del CNMP avanzado (NE 1iiA)* en comparación con el tratamien-

to sintomático. En un reciente metaanálisis[16], se agrupaban 16 de estos estudios con un total de 2.714 pacientes. El tratamiento con quimioterapia conseguía un aumento significativo de la supervivencia a 12 meses (29% *vs.* 20%), que era independiente de la histología, estado funcional y edad. En los estudios en que se comparaba la calidad de vida ésta era igual o superior en el grupo con quimioterapia.

La asociación de 2 fármacos quimioterápicos es superior a la monoquimioterapia en CNMP avanzado (NE 1iiA). Efectivamente, otro metaanálisis[17] reciente que incluía 65 estudios con un total de 13.601 pacientes, mostró asimismo un aumento significativo de la supervivencia a 1 año (35% *vs.* 30%). Tradicionalmente se admitió que los regímenes con 3 drogas no eran superiores a los de 2 drogas y sólo aumentaban la toxicidad. Pero un estudio reciente[18], randomizó a 324 pacientes a recibir paclitaxel + carboplatino *vs.* paclitaxel + carboplatino + gencitabina. El esquema con 3 drogas mostró mayor supervivencia (10,8 *vs.* 8,3 meses con $p < 0,05$) a costa de aumentar los efectos secundarios. Hasta que existan estudios confirmatorios, se recomienda continuar con esquemas de 2 fármacos.

Se recomienda que una de las 2 drogas administradas sea una sal de platino (NE 1iiA), basándonos en que un nuevo metaanálisis[19] que agrupaba a 4.792 pacientes demostraba un ligero (pero significativo) aumento de la supervivencia en las combinaciones de quimioterapia que contenían platino respecto al resto. Las combinaciones sin platino podrían ser aceptables en aquellos pacientes con riesgo de toxicidad grave.

No se ha aclarado si el carboplatino podría sustituir al cisplatino para disminuir la toxicidad del tratamiento. Un metaanálisis publicado en 2007[20] no encontró diferencias en el total de 2.968 pacientes analizados, pero el cisplatino sí aumentaba la supervivencia en el grupo de pacientes con neoplasias no epidermoides o cuando se combinaba con los fármacos actuales (docetaxel o gencitabina). En general, se prefieren las combinaciones con cisplatino, reservando el carboplatino para aquellos pacientes frágiles o con afectación renal o cardiaca. Es importante, por otro lado, recalcar que ninguna combinación con cisplatino ha demostrado ser superior a otra.

Los estudios clásicos no demostraban que existieran diferencias en la eficacia de la quimioterapia en función del tipo histológico. Sin embargo, un estudio reciente agrupó a 1.725 pacientes con CNMP avanzado y los randomizó a recibir cisplatino + pemetrexed (Tabla II) *vs.* cisplatino + gencitabina[21]. Aunque en el total de pacientes no existían diferencias en la supervivencia, se realizó un análisis preestablecido en los 847 pacientes con adenocarcinoma en los que existía un aumento significativo de la mediana de supervivencia (12,6 *vs.* 10,9 meses). De forma inversa, en los pacientes con cáncer epidermoide la supervivencia era superior en el brazo de cisplatino + gencitabina (10,8 *vs.* 9,4 meses). Serán precisos estudios adicionales para conocer el papel que puede jugar la histología en la elección del tratamiento quimioterápico.

No está aclarado completamente cuál es la duración óptima de la quimioterapia, existiendo estudios contradictorios. En general, se recomienda que la 1ª línea de quimioterapia se limite a un máximo de 6 ciclos, que podrían reducirse a 4 si no se consigue respuesta.

Nuevos fármacos en el tratamiento del CNMP avanzado

En los últimos años han aparecido nuevos fármacos para el tratamiento del CNMP. Presentan, como característica común, el tener un mecanismo de acción que se dirige contra dianas específicas de la célula tumoral. Se pretende así un tratamiento más eficaz con una disminución de los efectos secundarios.

Bevacizumab

En los CNMP se detectan elevados niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor,* VEGF), un potente factor angiogénico endotelial. Estos niveles elevados de VEGF se asocian a un peor pronóstico. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea el receptor del

VEGF, evitando su unión con el ligando en la superficie de la célula neoplásica. Dos ensayos clínicos han evaluado su utilidad en CNMP avanzado.

En el primer ensayo se incluyeron 878 pacientes con CNMP avanzado no epidermoides[22]. Para evitar las toxicidades asociadas al bevacizumab se excluyeron los pacientes con tratamiento anticoagulante, hemoptisis y metástasis cerebrales. Los pacientes se randomizaron a recibir uno de los esquemas habituales de quimioterapia (paclitaxel + carboplatino) con o sin bevacizumab. Los pacientes del brazo con bevacizumab aumentaron significativamente la mediana de supervivencia global y la supervivencia a 1 y 2 años (12,3 *vs.* 10,3 meses, 51% *vs.* 44% y 23% *vs.* 15%, respectivamente). El tratamiento fue generalmente bien tolerado, aunque las toxicidades del grupo con bevacizumab aumentaron claramente en los pacientes con más de 70 años.

Un segundo estudio enroló a 1.043 pacientes que randomizó en 3 brazos: cisplatino + gencitabina solos, asociados a bevacizumab a bajas dosis (7,5 mg/kg) o asociados a bevacizumab a altas dosis (15 mg/kg)[23]. En la última revisión no se encontraron diferencias en la supervivencia entre los 3 grupos (13,1, 13,6 y 13,4 meses, respectivamente).

Estos resultados contradictorios, nos remiten a esperar futuros estudios que aclaren el papel del bevacizumab asociado a quimioterapia en el CNMP avanzado.

Cetuximab

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el EGFR (*epidermal growth factor receptor,* receptor del factor de crecimiento epidérmico), evitando su unión al ligando en la célula tumoral.

Un ensayo clínico randomizado presentado en 2008 reunió a 1.125 pacientes con CNMP avanzado que expresaran EGFR en el estudio inmunohistoquímico[24]. Se asignaron a recibir cisplatino + vinorelbina con o sin cetuximab. Una vez finalizados los 6 ciclos de quimioterapia previstos, el grupo con cetuximab continuaba con el Ac monoclonal como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión. La mediana de la supervivencia fue significativamente mayor en el grupo con cetuximab (11,3 *vs.* 10,1 meses). A falta de estudios confirmatorios, la quimioterapia asociada a cetuximab debería ser una opción a considerar en los pacientes con CNMP avanzado que expresen EGFR.

Erlotinib y gefitinib

El erlotinib y el gefitinib son 2 inhibidores de la tirosín-quinasa que actúan en la porción intracelular del EGFR y que han demostrado actividad en el tratamiento de 2ª línea del CNMP avanzado. Sin embargo, los estudios para evaluar su utilidad frente a quimioterapia en 1ª línea han fracasado hasta la fecha.

Tratamiento del CNMP avanzado en el anciano y el paciente con bajo estado funcional

La mayoría de los estudios que han valorado la utilidad de la quimioterapia en el CNMP avanzado incluyen sólo a pacientes no ancianos y con buen estado general (grado ECOG 0 ó 1, véase Tabla III). Sin embargo, más del 40% de pacientes afectados por esta neoplasia son mayores de 70 años. Además, otro porcentaje importante de los pacientes con CNMP avanzado tienen, como es lógico, un estado funcional afectado (grado ECOG 2).

Paciente anciano con CNMP avanzado

Un metaanálisis de 1995 que agrupaba 52 ensayos no encontró diferencias en los pacientes ancianos en cuanto a la utilidad o toxicidad de la quimioterapia en el CNMP avanzado. En un intento por disminuir la toxicidad, se ha intentado valorar la utilidad de la monoquimioterapia sin cisplatino en estos pacientes.

Un estudio con 161 ancianos demostró que la vinorelbina en monoterapia[25] aumentaba significativamente la supervivencia en estos pacientes (28 *vs.* 21 semanas). Otro estudio posterior randomizaba a 182 pacientes con más de 70 años a recibir vinorelbina o docetaxel en monoterapia[26]. No encontró diferencias en la supervivencia.

En general, los pacientes ancianos con buen estado general y sin comorbilidades deben recibir el mismo tratamiento que los pacientes jóvenes

(NE 1iiA). La monoterapia con vinorelbina o docetaxel (Tabla II) sería una alternativa en pacientes mayores de 70 años.

Pacientes con estado general afectado (grado ECOG 2)

En este apartado nos referiremos a pacientes con estado general afectado de forma moderada (grado ECOG 2, véase Tabla III). Para pacientes con estado funcional muy afectado (grados 3 y 4) se considera que la quimioterapia es poco útil y con elevado riesgo de efectos secundarios, siendo únicamente tributarios de tratamiento paliativo sintomático.

Existen varios estudios que han mostrado que la quimioterapia en los pacientes con CNMP avanzado y bajo estado funcional presenta una toxicidad manejable y que estos pacientes mejoran su supervivencia y calidad de vida con el tratamiento.

En un estudio publicado en 2005, se comparó paclitaxel en monoterapia con la combinación de paclitaxel + carboplatino[27]. Se valoró el subgrupo de 99 pacientes con grado ECOG 2. En estos pacientes, de peor pronóstico, la combinación también conseguía un aumento significativo de la supervivencia (4,7 *vs.* 2,4 meses).

Por lo tanto, *en los pacientes con bajo estado funcional las combinaciones con carboplatino podrían ser el tratamiento adecuado (NE 1iiA).*

Tratamiento de 2ª línea en el CNMP avanzado

Los pacientes con CNMP avanzado, cuando progresan tras una 1ª línea de tratamiento, requieren un análisis individualizado de sus posibilidades de tratamiento.

En general, en los pacientes con enfermedad mestastásica diseminada se podría utilizar quimioterapia de 2ª línea y cuando aparezcan síntomas relacionados con la afectación pulmonar se valorará la radioterapia. Es importante remarcar que la quimioterapia de 2ª línea, por su menor utilidad y mayor toxicidad, sólo debe ser utilizada en pacientes con buen estado general (grado ECOG 0 ó 1).

El docetaxel en 2ª línea de pacientes con CNMP avanzado fue evaluado en 104 pacientes, comparándolo con el tratamiento sintomático[28]. Los pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron una mayor supervivencia (mediana de 7,5 *vs.* 4,6 meses) y un mejor control del dolor con un menor deterioro de la calidad de vida.

En un estudio posterior con 571 pacientes, se comparó el docetaxel con pemetrexed[29]. No hubo diferencias en la supervivencia, pero el pemetrexed tuvo una significativa menor toxicidad.

Además del docetaxel y el pemetrexed, otras drogas de relativa escasa toxicidad, como la vinorelbina y la gencitabina han sido evaluadas en estudios no randomizados.

El erlotinib es una pequeña molécula que inhibe la acción tirosín-quinasa de la porción intracelular del receptor EGFR. A diferencia de lo que ocurre en 1ª línea, existe un estudio randomizado que demuestra su utilidad en pacientes que han progresado tras quimioterapia. Este ensayo, publicado en 2005, randomizaba 731 pacientes a recibir erlotinib o placebo[30]. Los pacientes en el brazo de tratamiento tenían un significativo aumento de la supervivencia (6,7 *vs.* 4,7 meses) y una disminución de los síntomas relacionados con el cáncer (dolor, disnea y tos). Determinados factores clínicos (adenocarcinomas, no fumadores y mujeres) y moleculares (sobreexpresión de la proteína EGFR) han demostrado que predicen una mejor respuesta al erlotinib.

En resumen, *el docetaxel y pemetrexed son valorables en el tratamiento de 2ª línea del CNMP avanzado (NE 1iiA), aunque la escasa toxicidad y la comodidad de la administración oral del erlotinib podrían convertirlo en la alternativa más adecuada en estos pacientes (NE 1iA).*

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN (CMP)

A diferencia del CNMP, el CMP se caracteriza por su rápido crecimiento y la aparición temprana de metástasis a distancia. Como ya se ha visto en capítulos anteriores, antes que la clásica estadificación TNM, se utiliza la división en *enfermedad localizada* y *enfermedad extensa*, en función de si la totalidad de la enfermedad es abarcable o no en un campo radioterápico.

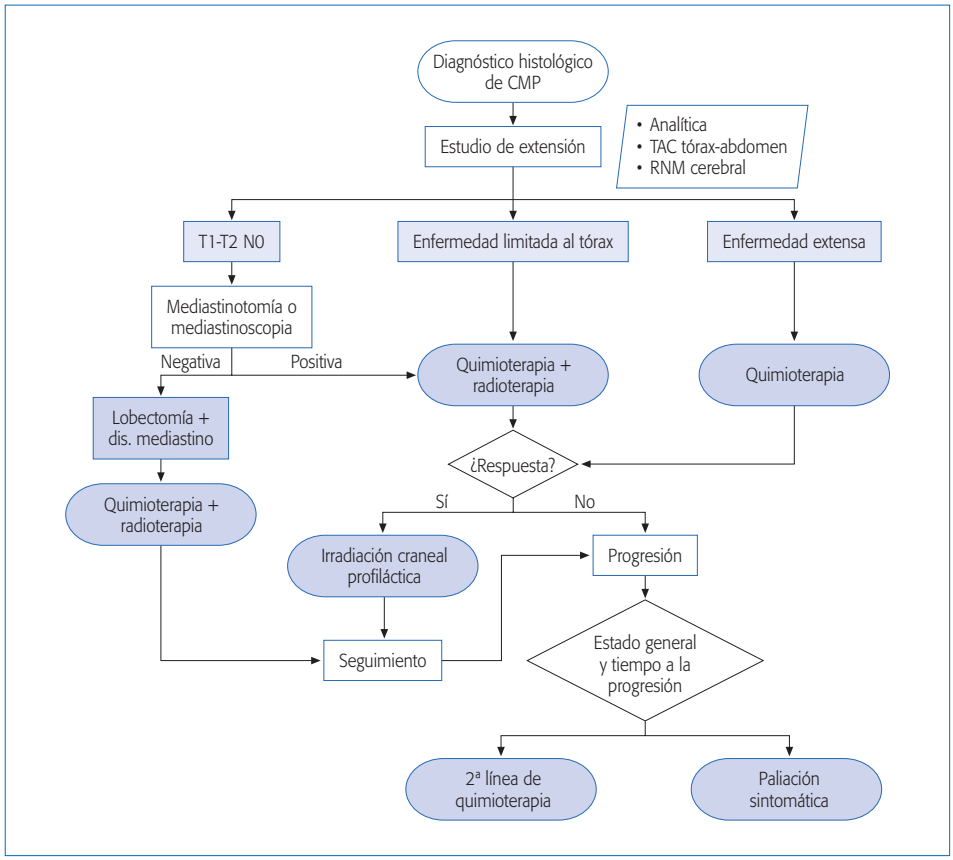

Figura 1. Algoritmo de tratamiento en el cáncer microcítico de pulmón (CMP).

CMP con enfermedad limitada al tórax

Sólo el 30-35% de pacientes con CMP se encuentran en estadio limitado al diagnóstico. Dada su velocidad de crecimiento, cuando la enfermedad no se trata los pacientes fallecen en 2-3 meses y es rara la supervivencia mayor de 1 año. En la Figura 1 presentamos una propuesta de algoritmo para el tratamiento del CMP.

La utilización de la cirugía en el tratamiento de los CMP es rara. Se limita a aquellos pacientes en estadio T1-2 N0. Es decir, tumores pulmonares (habitualmente, nódulos) cuya histología se comprueba corresponde a un CMP y con mediastinoscopia o mediastinotomía negativas. Si tras la cirugía se confirma que no existe afectación mediastínica se añadirá quimioterapia adyuvante. Si hubiera ganglios mediastínicos con tumor, se tratarán como cualquier CMP en estadio limitado al tórax.

Pero en la inmensa mayoría de los casos habrá afectación mediastínica evaluable clínicamente y *el tratamiento será la quimioterapia asociada a la radioterapia [NE 1iiA].* En un metaanálisis con 13 estudios y 2.140 pacientes[31], se comprobó cómo existía una diferencia significativa de supervivencia de 5,4 meses en los pacientes que recibieron tratamiento combinado respecto a la quimioterapia sola.

Los estudios iniciales mostraron como los regímenes con 2-3 drogas eran superiores a la monoquimioterapia. Actualmente se ha *generalizado la utilización de la combinación de cisplatino + etopósido durante 4-6 ciclos*. Esta combinación con-

sigue un 80-90% de respuestas con aproximadamente la mitad de respuestas completas (desaparición de cualquier evidencia clínica de la enfermedad) y una toxicidad manejable, aunque los estudios que lo comparan con otras combinaciones no son concluyentes [NE 1iiDiii].

La combinación de quimioterapia y radioterapia simultáneas (tratamiento concurrente) parece tener tendencia a la superioridad sobre la quimioterapia seguida de radioterapia (tratamiento secuencial). Sin embargo, la revisión Cochrane sobre el tema[32] concluye que *actualmente no se conoce cuál es el mejor modo de integrar la quimioterapia y radioterapia en el tratamiento del CMP en fase localizada*. En pacientes fuera de ensayo clínico se recomienda una dosis de 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy.

Con el tratamiento combinado de quimioterapia + radioterapia, disminuyen las recaídas locales pero se incrementan las recaídas metastásicas, especialmente las cerebrales que aparecen hasta en un 50% de casos en los 2 años siguientes al diagnóstico. *Tras el tratamiento de quimioterapia ± radioterapia torácica, en el CMP que alcanza respuesta completa se recomienda el uso de irradiación craneal profiláctica (ICP) [NE 1iiA].* Efectivamente, en un metaanálisis con 987 pacientes publicado en 1999[33] se comprobó que aquellos CMP (incluidos los pacientes en estadio extenso) que alcanzaban respuesta completa y luego se sometían a ICP tenían una disminución absoluta significativa tanto de la probabilidad de metástasis cerebrales (25,3%) como de la mortalidad (5,4%).

CMP con enfermedad extensa

En la mayoría de los pacientes con CMP (65-70%) la enfermedad se diagnosticará en fase extensa. En esta situación, la quimioterapia consigue un aumento significativo de la supervivencia [NE 1iiA]. Se consiguen respuestas completas o parciales en el 50-85% de pacientes, con medianas de supervivencia de 9-12 meses. Una revisión sistemática de la C. Cochrane confirmó este hecho[34], aunque no se ha podido precisar si estaría recomendada en todos los pacientes o (como en el CNMP) sólo en los que tengan un buen estado general.

La combinación más comúnmente utilizada es la de cisplatino y etopósido. En un ensayo clínico reciente se compararon en este estadio las combinaciones cisplatino + etopósido *vs.* cisplatino + irinotecán. La combinación con irinotecán mostró una mejoría significativa de la mediana de supervivencia (12,8 *vs.* 9,4 meses), aunque se está esperando a la finalización de ensayos clínicos confirmatorios antes de modificar el esquema habitual en estos pacientes.

En lo que sí existe consenso es en considerar que el carboplatino tiene una efectividad similar al cisplatino en estos pacientes, por lo que su uso dependería del perfil de toxicidad deseado: con cisplatino predomina la toxicidad digestiva/neurológica y con carboplatino, la hematológica.

La gran mayoría de pacientes con CMP enfermedad limitada o extensa recaen tras respuesta completa o progresan tras respuesta parcial. En esta situación la supervivencia se reduce a 4-5 meses. La probabilidad de respuesta a una 2ª línea depende del tiempo entre que se alcanzó la respuesta y la recaída o progresión. Si es superior a 3 meses la probabilidad de respuesta es del 20-50%; si es inferior las respuestas son muy escasas. Se suele utilizar el topotecán en monoterapia como la mejor alternativa.

En la enfermedad extensa, la radioterapia se reserva para la paliación de síntomas en caso de metástasis óseas, síntomas pulmonares (hemoptisis, atelectasia, etc.) o metástasis cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, ed. II Plan Integral de Oncología de Andalucía 2007-2012. 2ª ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2007.
2. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients of 52 randomised clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909.
3. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. Lung Cancer 1999; 26: 7.
4. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F et al. Long-term follow-up of patients enrolled in randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery

alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 1998; 21: 1.

5. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 247.
6. Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung: final report of a therapeutic trial. A collaborative study. Cancer 1975; 36: 914.
7. Albain KS, Swann Rs, Rusch VR et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). J Clin Oncol 2005; 23: 624s.
8. Okawara G, Mackay JA, Evans WK et al. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. J Thorac Oncol 2006; 1: 377.
9. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD002139.
10. Furuse K, Hosoe S, Masuda N et al. Impact of tumor control on survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 484a.
11. Curran WJ, Scott C, Langer C et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 621a.
12. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2007; 25: 1698.
13. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2007; 25: 387s.
14. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. J Clin Oncol 2008; 26: 2450.
15. Basaki K, Abe Y, Aoki M et al. Prognostic factors for survival in stage III nonsmall-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: Impact of tumor volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 449.
16. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008; 26: 4617.
17. Delbaldo C, Michiels S, Syz N et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. JAMA 2004; 292: 470.
18. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. J Clin Oncol 2006; 24: 681.
19. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus nonplatinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. Lung Cancer 2008; 59: 1.
20. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 847.
21. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543.
22. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542.
23. Manegold C, von Pawl J, Zatloukal P et al. B017704 (AVAIL): A phase III randomised study of first-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine (CG) in patients with advanced or recurrent non-squamous, non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2008; 19: viii.
24. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract). J Clin Oncol 2008; 26: 1006s.
25. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 66.
26. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006; 24: 3657.

27. Lilenbaum RC, Herndon JE, List, MA et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). J Clin Oncol 2005; 23: 190.
28. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095.
29. Pujol JL, Paul S, Chouaki N et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. J Thorac Oncol 2007; 2: 397.
30. Shepherd FA, Rodrigues J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123.
31. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 327: 1618-24.
32. Pijls-Johannesma MC, De Ruysscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; 1: CD004700.
33. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med 1999; 341: 476-84.
34. Agra Y, Pelayo M, Sacristán M et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD001990.

52

Cáncer de pulmón. Manejo del paciente terminal. Medidas paliativas

C. García Polo, J.D. García Jiménez, A. Arnedillo Muñoz

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un problema de salud de primera magnitud, como consecuencia de su elevada incidencia y mortalidad. En Andalucía sufren cáncer unas 25.000 personas cada año y de ellas mueren más de 13.000. El cáncer de pulmón (CP) en particular es una neoplasia muy frecuente en el mundo, siendo el tipo de cáncer más frecuente en el sexo masculino y uno de los más frecuentes en el femenino. Es, además, la mayor causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En España, en el año 2000 se diagnosticaron 18.500 nuevos casos y fue responsable de 17.308 muertes. Por su clara asociación al consumo de tabaco es previsible que su incidencia aumentará en las próximas décadas, especialmente en el caso de las mujeres. Como la mayoría de los tumores sólidos, el de pulmón es habitualmente diagnosticado en fases avanzadas de su historia natural lo que conlleva que su mortalidad a 5 años desde el diagnóstico sea de un 85 al 90%, siendo el 80% de los pacientes inoperables en el momento del diagnóstico. Dado que la mayoría de los pacientes que padecen un CP morirán por su causa (aproximadamente un 85%), es lógico pensar que la mayoría padecerán uno o más síntomas relacionados en el curso de su enfermedad. Esta elevada mortalidad significa que un número importante de estos pacientes presentarán a lo largo de su evolución la que se conoce como enfermedad oncológica terminal, es decir, una enfermedad progresiva, incurable y mortal, avanzada hasta el punto de carecer ya de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico. Por esto, el paciente y su entorno familiar necesitarán de un manejo específico de las complicaciones que se presenten en el curso de su enfermedad irreversible para poder atenuar su sufrimiento, sin expectativas de control con medidas específicas antitumorales (tratamiento oncológico activo). Es deseable en estos casos la existencia de unos mecanismos que aseguren un operativo de continuidad asistencial a todos los niveles del sistema sanitario para la prestación de unos cuidados integrales al paciente y a sus cuidadores hasta la muerte del paciente y, tras ella, durante una etapa de duelo limitada, y no patológica, a la familia.

En el presente capítulo se exponen las definiciones y normativas, los principales aspectos de la organización de los cuidados paliativos (CuPa), el manejo de los principales síntomas del CP y el manejo de la enfermedad terminal y la agonía.

DEFINICIONES Y NORMATIVAS

La OMS define los CuPa como "los cuidados apropiados para el paciente con una enfermedad avanzada y progresiva donde el control del dolor y otros síntomas, así como los aspectos psicosociales y espirituales cobran la mayor importancia. El

objetivo perseguido es lograr la mejor calidad de vida posible para el paciente y su familia. La medicina paliativa afirma la vida y considera el morir como un proceso normal. Los CuPa no adelantan ni retrasan la muerte, sino que constituyen un sistema de apoyo y soporte para el paciente y su familia. En esencia, consiste en promover el reajuste del paciente y su familia a una nueva realidad para lograr el mejor afrontamiento posible a la situación de enfermedad terminal. Los caminos a través de los cuales se hace efectivo este reajuste pasan por un buen control del dolor y otros síntomas, tener buena comunicación, apoyo psicosocial y trabajo en equipo.

Se define la situación terminal como la presencia de una enfermedad avanzada, incurable y progresiva, sin posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico y con un pronóstico de vida limitado. Concurren síntomas multifactoriales intensos y cambiantes, gran impacto emocional en pacientes y familiares y demanda de atención. Los criterios que se valoran para considerar a un paciente en situación de enfermedad terminal subsidiario de entrar en programa de CuPa son:

- Estadio tumoral, desestimación de cualquier tratamiento con intención curativa o radical y estimación de una supervivencia inferior a los 6 meses.
- Impresión clínica del médico.
- Baja puntuación en escalas de medición de vida específicas (Karnofsky < 40 o ECOG < 2).
- Presencia de determinados síntomas, como debilidad, anorexia, disnea de reposo, edema y *delirium*.
- Percepción subjetiva del propio paciente.
- Parámetros analíticos demostrativos en CuPa de una mayor relación con una mortalidad precoz (hiponatremia, hipercalcemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, leucocitosis, neutropenia y linfopenia).

CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Más del 90% de los pacientes con CP tienen síntomas en el momento del diagnóstico a expensas bien de clínica local relacionada con el tumor, síntomas constitucionales inespecíficos (anorexia, astenia y pérdida ponderal) o relacionados con metástasis extratorácicas.

Síntomas relacionados con el tumor primario

La tos es el síntoma más frecuente, causada por obstrucción intrínseca o extrínseca (por adenopatías) de tráquea y bronquios proximales. La disnea ocurre en el 60% de los casos y suele asociarse a un aumento de la tos y la expectoración. La hemoptisis raramente es severa y suele aparecer como expectoración hemoptoica. Dolor torácico, estridor y sibilancias son otros síntomas posibles en este grupo.

Síntomas relacionados con metástasis intratorácicas

- Parálisis del nervio recurrente (2-18%). Voz bitonal.
- Parálisis frénica. Disnea con elevación diafragmática.
- Tumor de Pancoast: asienta en el sulcus superior y afecta precozmente al plexo braquial y raíces nerviosas 8ª cervical y 2ª torácica. Causa dolor, parestesias, atrofia muscular, cambios en la temperatura en el miembro afecto y síndrome de Horner.
- Pared torácica: Dolor por afectación mediastínica importante (retroesternal) o infiltración de pared torácica por el tumor.
- Pleura (8-15%): dolor pleurítico por infiltración o derrame pleural por obstrucción linfática.
- Síndrome de vena cava superior (0-4%): edema facial y cervical, circulación venosa visible en tórax, hombros y brazos, cefalea, tos y disfagia.
- Corazón y pericardio: producidas por afectación linfática directa en forma de derrame pericárdico que en pocas ocasiones produce taponamiento.

Síntomas relacionados con metástasis extratorácicas

Afectación ósea (25%), especialmente en esqueleto axial y huesos largos proximales, en forma de dolor. Las metástasis hepáticas, suprarrenales y en ganglios abdominales no suelen pro-

vocar clínica. Cerebro (30%) y médula espinal en forma de cefalea, convulsiones y cambios en la personalidad. Ganglios linfáticos (los de la fosa supraclavicular en un 15-20% de casos) y metástasis subcutáneas.

Síntomas relacionados con síndromes paraneoplásicos

Son un grupo de manifestaciones clínicas asociadas con el tumor sin afectación directa ni por metástasis. Aparecen en el 10% de los casos, su extensión no tiene relación con el tamaño del tumor y en algunos casos puede preceder al diagnóstico del tumor en sí. En general, el tipo histológico más comúnmente envuelto en estas entidades es el microcítico.

ORGANIZACIÓN DE UN PROGRAMA DE CUIDADOS PALIATIVOS

Cada área sanitaria debe disponer de un programa coordinado de CuPa que dé respuesta a los problemas que van a surgir en el manejo del paciente oncológico, siendo fundamental la coordinación entre los distintos niveles asistenciales (unidades de CuPa, equipos domiciliarios de CuPa y Atención Primaria). Esta función debe ser sostenida por un comité decisorio que consensuará tratamientos, cuidados y ámbitos de actuación para el paciente, de forma especial en las fases de tránsitos de entrada al programa, máxima desestabilización y fase agónica, creando en el ámbito de influencia asistencial, cultura, formación continuada e investigación sobre CuPa. El comité se puede componer de un gran número de profesionales pero se consideran esenciales los siguientes: el proveedor (que debe documentar las evidencias que acreditan el carácter terminal de la enfermedad tumoral), el responsable de la atención a domicilio y el responsable de la atención en el hospital (ambulatoria u hospitalizado). Las funciones de este comité serían:

- Decidir si el paciente es subsidiario de CuPa.
- Decidir qué programa de CuPa es el adecuado: en el núcleo familiar o en el hospital.
- Aspectos organizativos del programa, en particular en el domicilio.

En principio, el modelo por el que se apuesta es el del cuidado en domicilio como primera elección. El hospital queda como opción en curso evolutivo o segunda opción si no hay condiciones para el cuidado familiar. El equipo de atención primaria (médico de familia, enfermería y trabajador social) es el principal responsable de la atención domiciliaria programada y se coordinará con las unidades de apoyo de hospitalización domiciliaria y con el hospital. En general, la enfermera de familia será la persona con presencia más continua en las visitas mientras que el médico de familia actuará principalmente en el control de síntomas y planificará el seguimiento del paciente, especialmente en el cuidado de transición que consiste en aquel que se debe proporcionar en el paso de una etapa de la enfermedad a otra o de un lugar de cuidado a otro. El apoyo psicológico y la atención integral (biopsicosocial) son habilidades que deben formar parte imprescindible de las competencias de todos los profesionales que atiendan al paciente. La mayoría de las veces se podrá prestar ayuda sin requerir intervenciones de psicólogos, las cuales deben quedar reservadas a situaciones claramente disfuncionales. Los criterios para ingresar en el programa de CuPa en el núcleo familiar serían los siguientes:

- Cumplir la definición de enfermedad oncológica terminal que demanda CuPa en la que concurren los siguientes criterios: presencia de numerosos problemas, síntomas intensos, multifactoriales y cambiantes, gran impacto emocional en el paciente, familia y equipo terapéutico, muy relacionado con la presencia, explícita o no, de la muerte y pronóstico de vida definidamente limitado.
- Existencia de un núcleo familiar que asuma el programa, con clara identificación del cuidador principal.
- Existencia de una estructura con capacidad de asumir el programa de CuPa.
- Consentimiento del paciente.

Los criterios de ingreso hospitalario en programa de CuPa son:

- En el momento inicial: situación clínica, inexistencia de núcleo familiar y/o ausencia de estruc-

tura de que pueda asumir el programa de CuPa en el domicilio.
- En el curso de estancia del programa de CuPa a domicilio: incidencia evolutiva cuya resolución persigue una mejoría en la calidad de vida del paciente que no pueda ser llevada a cabo en casa y/o claudicación familiar.

MANEJO Y TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS MÁS FRECUENTES

El tratamiento de estos síntomas se encuadra dentro del punto de vista de los CuPa, es decir, cuando se han instaurado todos los tratamientos que de forma habitual y estandarizada se utilizan para el manejo de la enfermedad (broncodilatadores inhalados, esteroides, rehabilitación respiratoria, oxigenoterapia, antibióticos, etc.).

Control de la astenia y anorexia

Son síntomas frecuentes en pacientes con CP que generan una gran ansiedad en el entorno familiar (se puede aliviar explicando el origen y las posibilidades terapéuticas). No tiene sentido tratarla en las últimas semanas de vida del paciente. Las alternativas farmacológicas son:
- Dexametasona (Fortecortin®) 2-4 mg/día. Efecto transitorio durante 3-4 semanas.
- Acetato de megestrol (Borea®, Maygace®, Megefren®), 160-1.600 mg/24 horas.
- Metoclopramida (Primperan®) o procinéticos (cisapride, cinitapride) si la anorexia se acompaña de náusea y saciedad precoz.

Control del dolor

Aproximadamente el 75% de los pacientes con CP avanzado tendrán dolor y el no controlarlo deteriora de forma marcada su calidad de vida. Si se aborda de forma adecuada, podremos controlar el dolor en la mayoría de los casos. El origen del dolor es multifactorial, siendo posibles causas: progresión del tumor y patología asociada (por ejemplo, infiltración nerviosa), procedimientos diagnósticos (quirúrgicos o no), procedimientos terapéuticos (efectos tóxicos de quimioterapia y radioterapia) y situaciones intercurrentes (infecciones asociadas). El manejo del dolor oncológico incluye, además de los analgésicos, otras opciones tales como hábitos de vida, intervención psicosocial, radioterapia y quimioterapia paliativas, bloqueo nervioso y cirugía ablativa. Es recomendable intentar siempre medir la intensidad del dolor antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica en cada visita, lo cual guiará la toma de decisiones en lo que respecta a modificaciones en la dosis o cambios de medicación. Se puede medir de varias formas, la más sencilla es por medio de una escala analógica visual (de 0 a 10) o la escala consenso del equipo de cuidados (leve, moderado o intenso) y otras formas, como la escala de capacidad funcional, el test de Latineen, o el perfil de salud Nottingham. La vía de administración preferida es la oral, por ser fácil de utilizar, tener demostrada eficacia, ser poco agresiva, comportar escasos efectos secundarios e interferir lo menos posible en la vida del enfermo. Son alternativas deseables la subcutánea, rectal, sublingual, intraespinal o transdérmica. No se recomiendan ni la vía intramuscular ni la intravenosa.

La medicación analgésica debe administrarse con control horario. La medicación analgésica "a demanda" sólo debe indicarse como rescate para el dolor disruptivo. Hay que anticiparse a los efectos secundarios más frecuentes y tratarlos profilácticamente (por ejemplo, prescribir laxantes en pacientes que tomen opioides, administrar un antiemético durante los primeros días de tratamiento con mórficos o administrar un antisecretor cuando se empleen AINES).

De forma general se recomienda seguir la escala analgésica de la OMS que utiliza los fármacos de manera escalonada en 3 pasos en función de su intensidad (Figura 1). Es conveniente recordar que el paso de un escalón a otro no significa retirar la medicación del anterior sino que debe añadirse la nueva. Los analgésicos no opioides y los opioides débiles se representan en la Tabla I y los opioides mayores se reflejan en la Tabla II. El opioide mayor más usado es la morfina de la que existen presentaciones de liberación rápida (ideal para titular dosis y como medicación de rescate) y de liberación retardada (cada 12 horas). La morfina no tiene techo terapéutico, es

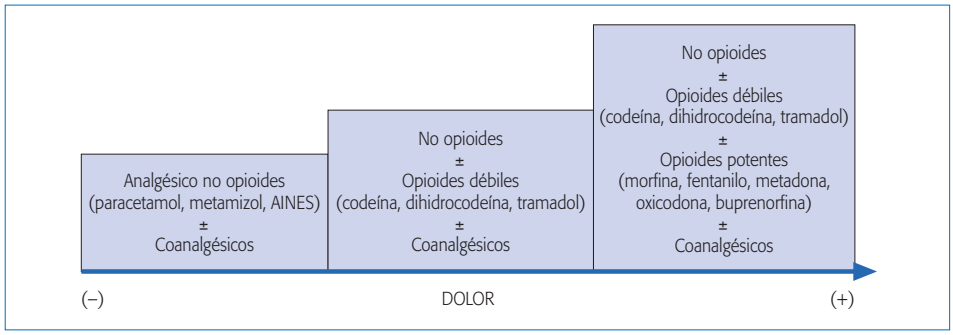

Figura 1. Escala analgésica de la OMS.

Tabla I. Medicación analgésica: no opioides y opiodes débiles

Tipo	Fármaco	Dosis
No opioides	Paracetamol (Efferalgan®, Xumadol®, Dolostop®, Gelocatil®)	0,5-1 g/4-8 h (máx. 6 g/día)
	AAS y derivados (Adiro®, Inyesprin®, Solusprin®)	0,5-1 g/4-6 h (máx. 6 g/día)
	Metamizol (Nolotil®, Lasain®)	0,5-2 g/4-8 h (máx. 8 g/día)
	Derivados del ácido propiónico:	
	• Naproxeno (Naprosyn®, Antalgin®)	250-500 mg/12 h
	• Ibuprofeno (Espidifén®, Neobrufén®, Saetil®)	200-600 mg/6 h
	• Ketoprofeno (Enantyum®)	50-100 mg/8 h
	Derivados del ácido acético:	
	• Indometacina (Inacid®)	25 mg/8 h
	• Ketorolaco (Droal®, Toradol®)	10 mg/6 h
	• Diclofenaco (Voltaren®)	50 mg/8 h
Opioides débiles	Codeína (Codeisan®)	60 mg/4 h (máx. 240 mg/día)
	Dihidrocodeína (Contugesic®)	60-120 mgr/12 h (máx. 240 mg/día)
	Tramadol (Adolonta®)	50-100 mg/6-8 h v.o., s.c. o i.v. (máx. 400 mg/día. Formulación retard cada 12 h)
	Existen asociaciones de paracetamol + codeína (Termalgin codeína®) y paracetamol + tramadol (Zaldiar® 37.5/325)	

decir, puede administrarse tanta cantidad como sea necesaria para el adecuado control del dolor siempre que no aparezcan efectos secundarios que hagan aconsejable una reducción de dosis o una rotación de opioide. Para la administración transdérmica se dispone del fentanilo y la buprenorfina (un agonista parcial de los receptores μ que no precisa receta de estupefacientes). Se recambian cada 72 h. Como medicación de rescate se usa el citrato de fentanilo oral transmucosa. La medicación adyuvante o coanalgésica es aquella que tiene indicaciones distintas a las analgésicas pero que en determinadas condiciones de dolor actúan mejorando la respuesta analgésica. Los hay que incrementan la analgesia como AINES, bifosfonatos y calcitonina (en dolores óseos), corticoides (en dolores óseos, compresión espinal, metástasis óseas, disnea e hipercalcemia), antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes y analgésicos locales por vía sistémica (Tabla III).

Tabla II. Medicación analgésica: opioides potentes

Fármaco	Dosis de inicio	Aumento de dosis	Notas
Morfina (MFN) de acción rápida (10 ó 20 mg) (Sevredol®)	5-10 mg/4 h (doblar dosis a media noche)	Añadir las dosis extra (DE) requeridas las últimas 24 h	No doblar dosis nocturna si dosis total > 90 mg
MFN de acción prolongada (5, 10, 15, 30, 60 ó 100 mg cada 12 ó 24 h) (MST continus®)	Dividir en 2 tomas la dosis total previa de MFN de acción rápida	Incremento del 50% de la dosis total cada 48 h	Añadir MFN de acción rápida o fentanilo transmucoso si dolor disruptivo. La MFN no tiene techo terapéutico, sólo sus efectos secundarios (somnolencia, delirio, diaforesis, náuseas/vómitos)
MFN parenteral (ampollas 10 mg/1 ml o 40 mg/2 ml)	4 mg/20 min i.v. o i.m. hasta conseguir alivio o toxicidad. 0,8-10 mg/h s.c.	Dosis de alivio obtenida previa/4 h	
Fentanilo (FNT) de acción rápida oral (citrato de FNT transmucoso 200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600 µg) (Actiq®)	Para dolor disruptivo inicio de 200 ó 400 y repetir cada 10 minutos		Efecto analgésico a los 5-10 minutos
FNT de acción rápida parenteral (ampollas 0,05 mg/ml 3 ml)	300 µg/24 h s.c. o i.v. con DE de 25 µg		Produce menos estreñimiento que la MFN. Equivalencia: 100 µg FNT = 10 mg de MFN
FNT de acción prolongada transdérmico (parches de 25, 50, 75 o 100 µg/h) (Durogesic®)	25 µg cada 72 h con DE de MFN v.o. o FNT transmucoso. En pacientes que tomaban MFN, convertir la dosis diaria en FNT, dividir por 24 y dar el parche con la dosis más cercana	Incrementar en 25 µg a las 48 h si se han precisado más de 3 DE	Indicado en pacientes con disfagia, mal cumplimiento de morfina oral o estreñimiento. Aplicar cada parche en zona de piel distinta
Buprenorfina oral (comprimidos 0,2 mg) (Buprex®)	0,2-0,4 mg/6-8 h sublingual		Agonista parcial de receptores µ con efecto techo. A dosis elevadas (> 10 mg/dia) puede aparecer antagonismo con la MFN
Buprenorfina parenteral (amp 0,3 mg/1 ml) (Buprex®)	0,3-0,6 mg/6-8 h		
Buprenorfina transdérmica (parches 35, 52,5 y 70 µg/h) (Transtec®)	1 parche de 35 µg con DE de 0,2 mg sublingual	Aumentar dosis del parche siguiente si precisa > 3 comp sublingual al día	El parche se puede cortar para ajustar dosis personalizada. Equivalencia: 35 µg de buprenorfina = 30-60 mg de MFN oral
Oxicodona (comprimidos 10, 20, 40, 80 mg) (Oxycontin®)	10 mg/12 h subiendo 25-50% cada 24 h		

Tabla III. Medicación coanalgésica

Fármaco	Indicación	Dosis	Notas
Antidepresivos (amitriptilina, clorimipramina, imipramina)	Dolor neuropático o depresión subyacente	Inicio 10-25 mg en dosis única nocturna, hasta 50-150 mg/8 h	
Anticomiciales			
• Gabapentina (Neurontin®)	Dolor neuropático	300 mg en dosis única nocturna hasta 1.200-2.400 mg/24 h en 3 tomas	Amplio margen terapéutico, escasos efectos secundarios y ahorrador de opiodes
• Pregabalina (Lyrica®)	Dolor neuropático	150-300 mg/24 h en 3 tomas	
• Carbamacepina (Tegretol®)	Dolor neuropático paroxístico	200-400 mg/12 h	
• Lamotrigina (Lamictal®)	Dolor neuropático central	200-400 mg/dia	
Benzodiacepinas			
• Clonacepam (Rivotril®)	Dolor neuropático y ansiedad	0.5 mg/24 h hasta 3-6 mg/dia	
• Midazolam (Dormicum®)	Dolor agudo por crisis de pánico	5-10 mg/s.c.	
Estimulantes: metilfenidato (Rubifen®)	Somnolencia por opioides. Astenia	5 mg/dia, subir 5 mg hasta 10-30 mg/dia	
Bifosfonatos: zoledronato (Zometa®), pamidronato (Aredia®)	Dolor óseo por metástasis o hipercalcemia	Zoledronato 4 mg i.v./21-28 días. Pamidronato 90 mg/21-28 días. Dosis única en hipercalcemia tumoral	
Agonistas GABA: baclofeno (Lioresal®)	Dolor neuropático	10-25 mg/8 h	
Esteroides: dexametasona (Fortecortin®)	Dolor por infiltración o compresión nerviosa, hipertensión intracraneal, compresión medular o dolor nociceptivo de cualquier origen	2 a 8 mg/6, 12 ó 24 h	Bolus iniciales de 20-40 mg pueden ser efectivos

El manejo del dolor incluye, además de los fármacos, otras opciones, como aplicación de calor (diatermia, ultrasonidos), frío, tracción, ejercicios, estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS), acupuntura, terapias psicológicas, relajación, musicoterapia, terapia grupal o familiar, modificación de hábitos de vida, intervención psicosocial, radioterapia y quimioterapia paliativas y técnicas invasivas. Estas últimas se usan en caso de dolor refractario a dosis máximas de opioides y consisten en bloqueos nerviosos periféricos y tronculares (infiltraciones, bloqueos de cabeza y cuello, y torácicos o abdominales), bloqueos centrales (epidural, intratecal) y bloqueo del sistema nervioso simpático (ganglio estrellado o celíaco).

Control de la disnea

Síntoma muy frecuente en el CP avanzado, estando presente en algún momento de la enfermedad en el 65% de los casos, produciendo un impacto muy importante sobre la calidad de vida. Además es causa muy común de asistencia a un servicio de urgencias en estos pacientes. Las causas de la disnea en el CP se agrupan en:

- Afectación directa del pulmón (por restricción u ocupación de las vías principales).
- Afectación indirecta (neumonía obstructiva, derrame pleural).
- Complicaciones derivadas de los tratamientos aplicados.
- Comorbilidad asociada (EPOC, malnutrición).
- Complicaciones respiratorias asociadas (embolismo pulmonar, infecciones, etc.).

El manejo de la disnea del paciente con CP avanzado debe empezar por valorar si es un cuadro de disnea reversible que pueda ser tratable o irreversible. En el segundo caso se pueden tomar dos conductas: tratamiento sintomático y/o sedación.

Como medidas generales hay que transmitir seguridad al enfermo y familiares, hacer que el paciente esté en un ambiente tranquilo, que esté continuamente acompañado, sobre todo por las noches. Limitar su actividad según progresa la enfermedad y evitar aquellas causas que pueden precipitar las crisis de disnea (estreñimiento, ingesta de alimentos, fiebre, inhalación de humos, vapores o gases, etc.). Cuando exista una causa reversible se tratará según su etiología (infección, broncoespasmo, insuficiencia cardiaca, anemia, fiebre, etc.).

La oxigenoterapia se considera beneficiosa como medida paliativa especialmente en pacientes con CP avanzado y enfermedad crónica de la vía aérea subyacente y como medida psicológica para paciente y familiares. Los esteroides (prednisona 10-40 mg/24 h o dexametasona 4-16 mg/24 h) se usan en el CP avanzado sin enfermedad pulmonar avanzada no neoplásica subyacente en caso de broncoespasmo, linfangitis carcinomatosa, síndrome de vena cava superior, neumonitis postradioterapia y tumores obstructivos de la vía respiratoria. Los broncodilatadores inhalados (beta 2 agonistas y anticolinérgicos) se usan cuando el paciente con CP avanzado padece una broncopatía crónica obstructiva que puede estar agravada por éste en un intento de mejorar los posibles broncoespasmo e hipoxia subyacentes.

En cuanto al tratamiento sintomático cuando la causa es irreversible el objetivo principal es romper el círculo vicioso taquipnea-ventilación ineficaz-ansiedad-taquipnea. Para empezar se puede usar diazepam oral (5-10 mg/8-12 h), midazolam por vía s.c. (5-10 mg/24 h) o intravenosa (de elección en las crisis de pánico respiratorio).

Cuando lo anteriormente expuesto no es suficiente, es recomendable el uso de opioides, que producen una mejoría en la sensación subjetiva de disnea. Los opioides disminuyen la frecuencia respiratoria, la sensibilidad del centro respiratorio a la hipercapnia y el consumo de oxígeno. Se puede utilizar dihidrocodeína (dosis de inicio 60 mg de liberación retardada cada 12 h) aunque la más usada es la morfina. La dosis de inicio es de 2,5-5 mg de liberación rápida vía oral/4 h (se puede doblar dosis por la noche) e ir subiendo dosis hasta conseguir un adecuado control. Posteriormente, la dosis total diaria utilizada puede administrarse en dos dosis con presentaciones de liberación sostenida. No se recomienda el uso por vía inhalatoria por posible broncoespasmo por liberación de histamina.

En pacientes que ya tomaban previamente morfina para tratamiento del dolor, se aconseja aumentar la dosis hasta un 50% y si experimentan crisis de disnea se recomienda administrar una dosis extra de morfina SC equivalente a un 50% de la dosis que toma cada 4 horas o citrato de fentanilo transmucoso (200-600 mg). El fentanilo nebulizado (25-100 µg) debe ser utilizado cuando las otras vías de administración se hayan agotado y con una nebulización previa de broncodilatadores. La clorpromazina (Largactil® 25 mg v.o. por la noche) puede añadirse a los opioides como tratamiento adyuvante. Tiene efecto ansiolítico y sedante y puede actuar directamente sobre el nivel de percepción de la disnea.

El tratamiento endoscópico paliativo persigue mejorar la disnea y la tos provocadas por la obstrucción maligna de la vía aérea central y evitar la hemoptisis y neumonitis postobstructivas que pongan en peligro la vida de forma inminente al paciente con CP avanzado. Esta opción terapéutica persigue la permeabilización de la luz bronquial evitando, así las complicaciones propias de la obstrucción traqueobronquial proximal que acontecen en más de un 30% de los CP. Habitualmente se

realiza con broncoscopia rígida y las técnicas posibles a realizar son la desobstrucción mecánica, electrocoagulación, coagulación por argón-plasma, láser, crioterapia, braquiterapia endobronquial, terapia fotodinámica y colocación de prótesis endobronquiales. En general la gran ventaja de estas técnicas es la rapidez de alivio de los síntomas especialmente de la disnea.

Control de la tos

La tos constituye un síntoma frecuente (65% de casos) y molesto para los pacientes con CP, siendo en ocasiones el primer síntoma en aparecer. Todas las opciones terapéuticas para el manejo de la tos son sintomáticas excepto cuando sea provocada por situaciones intercurrentes (broncoespasmo, infecciones, toxicidad por terapias, derrame pleural, obstrucción traqueobronquial tumoral, toxicidad por terapias, etc.).

Como medidas generales se considera ofrecer una explicación al paciente de las causas de su tos, evitar causas externas desencadenantes; evitar humos, olores fuertes, detergentes u otros irritantes ambientales, adecuada hidratación, humidificar el ambiente, inhalación de vapores o suero salino para fluidificar las secreciones y técnicas de drenaje bronquial postural o con fisioterapia respiratoria en caso de secreciones copiosas.

Los antitusígenos pueden ser de dos tipos, los no narcóticos (dextrometorfano; Romilar® 10-30 mg/4-8 h v.o.), que carece de los efectos analgésico, narcótico y depresor del SNC) y los opioides, representados por la codeína y la morfina. La codeína es la más ampliamente usada. Si el paciente no puede expectorar por estar muy debilitado, habrá que valorar la necesidad de usar hioscina subcutánea (0,5-1 mg/6-8 h) para reducir las secreciones respiratorias.

Control del derrame pleural (DP)

El DP acontece en el 7-15% de los casos de CP de los cuales más del 50% experimentarán disnea por lo que será necesario evitar su aparición. El primer paso consiste en realizar una toracocentesis evacuadora para comprobar el alivio de la disnea que provoque, así como la velocidad de reaparición del derrame. Si el pulmón está atrapado después de la evacuación del DP, el alivio de la disnea puede ser mínimo o inexistente. Si, por el contrario, se alivia la disnea pero la velocidad de reaparición es rápida, existen varias opciones:

- Toracocentesis evacuadoras periódicas.
- Colocación de tubo pleural tunelizado permanente.
- Pleurodesis química por medio del tubo de drenaje torácico o pleuroscopia.
- Derivación pleuroperitoneal.
- Terapia sistémica (quimioterapia en el derrame del CP microcítico).

La pleurodesis consiste en instilar una sustancia sinfisante (habitualmente, talco o tetraciclinas) en la cavidad pleural, que impida la reaparición del DP. La resolución completa con esta técnica alcanza el 65% en datos globales pero cuando el talco es el material sinfisante usado este porcentaje es superior al 90%.

Control de la hemoptisis

Se presenta en el 20% del curso clínico del paciente con CP, pudiendo ser la causa de la muerte en el 3%. El manejo dependerá de su intensidad. La hemoptisis leve o expectoración hemoptoica suele controlarse con métodos conservadores, fundamentalmente a base de reposo y antitusígenos (dextrometorfano; 10-30 mg/4-8 h o codeína; 30-60 mg/6-8 horas). Si las medidas iniciales no son efectivas se recurrirá al tratamiento endoscópico. La broncoscopia es la técnica diagnóstica de elección junto con las pruebas de imagen. Permite localizar el origen del sangrado y tomar medidas terapéuticas que son:

- Medidas locales, como instilación de suero frío y adrenalina, taponamiento con el broncoscopio o colocación de catéter con globo hinchable en el bronquio sangrante.
- Láser, electrocauterio, coagulación por argón-plasma, crioterapia o braquiterapia endobronquial sobre lesiones causantes.

Otras técnicas no endoscópicas incluyen la radioterapia externa y la embolización terapéutica de la arteria bronquial sangrante previa identificación de ésta con arteriografía bronquial.

Control del síndrome de vena cava superior (SVCS)

Aparece en el 10% de los casos de CP que afectan al pulmón derecho, siendo causado por el propio tumor o por adenopatías metastásicas. Cursa con congestión de venas colaterales de cuello, cara, pared anterior torácica y brazo derecho, disnea, cefalea y cianosis, implicando un deterioro de la calidad de vida del paciente muy importante por lo que exige un abordaje lo más precoz posible (es considerado como urgencia en el CP). Tradicionalmente la terapéutica de elección ha sido la radioterapia externa sobre el tumor, que ha demostrado una efectividad del 80% de los casos en el CP tipo no microcítico. En el tipo microcítico se debe asociar quimioterapia. Una alternativa terapéutica eficaz es la angioplastia de cava superior, previo tratamiento fibrinolítico local si hay trombosis y seguida de la colocación de una prótesis autoexpandible metálica, que obtiene similares resultados que la radioterapia, incluso en casos donde no hay respuesta a ésta.

Control de las metástasis óseas

Su presencia supone estadio avanzado de la enfermedad por lo que requerirá paliación de síntomas con toda seguridad. La inflamación y elevación del periostio es la causa más frecuente del dolor. El primer objetivo en esta situación es el control del dolor que debe obtenerse mediante analgésicos en primer lugar y, una vez conseguido éste, se debe controlar la inflamación ósea. El ácido zoledrónico (Zometa®) esta indicado pues previene complicaciones del tipo de fracturas patológicas, compresión medular, dolor óseo e hipercalcemia. La radioterapia es considerada como el método inicial no farmacológico de elección, alcanzando un 90% de éxito en reducir el dolor, haciéndolo desaparecer en un 50% de los respondedores. La dosis de 8 Gy en fracción simple es suficiente para controlar el dolor en muchos casos pero el control es más duradero y precoz cuando se administran dosis fraccionadas crecientes. Además, la asociación radioterapia + esteroides orales (prednisona 20-40 mg/día) + pamidronato disódico consigue un control más rápido y duradero del dolor. En caso de no existir respuesta a lo anterior, existen opciones variadas, pudiéndose recurrir a la cirugía estabilizadora o bloqueo nervioso. La cirugía se indica en caso de metástasis en huesos largos o de carga en pacientes con expectativa de vida superior a 4 semanas para evitar fracturas.

Control de las metástasis cerebrales

El CP es el origen más frecuente de las metástasis cerebrales y acontecen en el 30-40% de los casos, generalmente con deterioro clínico importante y rápido. Las cuatro opciones de tratamiento paliativo son las siguientes:

- **Esteroides sistémicos:** mejoran en 2/3 de los casos la función neurológica durante un tiempo no superior al mes de tratamiento. El más utilizado es la dexametasona, a dosis recomendadas de 16 mg al día. Se debe acompañar de radioterapia craneal.
- **Radioterapia craneal:** es la opción terapéutica de elección. Se usa de forma profiláctica en el CP microcítico en caso de enfermedad limitada con respuesta parcial o completa a QT y, de forma paliativa, en el CP no microcítico con metástasis cerebrales. La dosis acumulada habitual es de 30 Gy en 10 fracciones.
- **Radiocirugía estereotáxica:** generalmente restringida a lesiones menores de 3 cm de diámetro, utiliza un sistema de fijación y radiación convergente desde varios planos para actuar sobre la lesión, dejando indemne la periferia de la lesión.
- **Cirugía:** se indica en caso de metástasis cerebral única accesible en pacientes con CP no microcítico y buena capacidad funcional, siempre asociada a radioterapia craneal o radiocirugía estereotáxica.

MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TERMINAL

La Ley de la Sanidad Española (BOE 102, 29 de abril de 1986, páginas 15.209-15.210) dicta literalmente lo siguiente: *"Todo enfermo tiene derecho a que se le dé, en términos comprensibles, a él y a sus familiares o allegados, información com-*

pleta y continuada, verbal o escrita sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas del tratamiento". De la misma forma, el enfermo puede rehusar esta posibilidad y tiene derecho a no ser informado, si así lo expresa.

Los principios éticos que deben regir la práctica clínica y la investigación, independientemente de la referencia cultural, moral o ética de cada individuo, son:

- **No maleficencia:** consiste en el respeto a la vida, a la salud, a la integridad física y a la evolución natural de las personas. El encarnizamiento terapéutico (aplicación de medidas desproporcionadas que no reportan beneficio) incumple este principio.
- **Justicia:** todas las personas tienen igual dignidad y merecen igual consideración y respeto.
- **Autonomía:** el paciente tiene derecho a decidir. Es imprescindible contar con el criterio del paciente, quien para poder decidir ha de estar correctamente informado. La falta de confidencialidad y la "conspiración de silencio" atentan contra este principio.
- **Beneficencia:** exigencia ética de que los profesionales pongan sus conocimientos y su dedicación al servicio del enfermo para hacerle el bien.

Para lograr una buena atención al paciente son fundamentales la información y la comunicación. En nuestro ámbito cultural, lo más frecuente es que los familiares se opongan frontalmente a que el enfermo reciba información sobre su diagnóstico y situación, lo cual genera dificultades en la relación médico-paciente-familia. Es necesario cambiar esta dinámica de "conspiración de silencio", convenciendo a los familiares de que el conocimiento de la verdad repercute positivamente en el bienestar psicológico del paciente, ya que le permite establecer una relación más abierta y descargar sus sentimientos. Mentir al paciente implica negarle el derecho a decidir sobre sí mismo al final de su vida, eliminando la posibilidad de poner en orden sus asuntos pendientes, resolver conflictos, dictar voluntades o despedirse. La información debe darse de forma progresiva y suavizada ("verdad soportable"), lo cual ayuda a asimilar la verdad por parte del paciente y su entorno. También hay que considerar la comunicación no verbal (actitud del informador, posición que adopta, gestos, contacto físico, mirada a los ojos y la elección de un marco íntimo y confortable complementan y acentúan la expresión verbal).

Medidas finales

La actitud terapéutica una vez superada la fase de terapia con intención curativa hace que entremos en la fase paliativa, en la que prima el mantenimiento de la calidad de vida. Al avanzar, la enfermedad llega a la fase agónica en la que el tratamiento se reorientará para garantizar una "muerte digna" sin agresividades injustificadas. Una situación que ocurre con frecuencia es decidir dónde debe morir un paciente. Cuando se plantea esta pregunta, la mayoría de las personas responden que en su casa. El domicilio facilita la presencia continuada de familiares, es un medio conocido, lo cual da seguridad y proporciona mayor intimidad que el hospital. Para estos casos se requiere un equipo de atención primaria con infraestructura y capacitación profesional adecuados, siendo deseable la existencia de equipos especializados en CuPa domiciliarios que sirven de apoyo a los familiares y a los profesionales sanitarios. Cuando el enfermo prefiere el hospital o la familia, no puede o no quiere asumir los cuidados finales, está justificada la hospitalización, a ser posible en una unidad de CuPa.

Independientemente del lugar elegido, llegados a esta situación el tratamiento farmacológico debe simplificarse al máximo, empleando sólo medicamentos de utilidad inmediata. La vía oral de administración puede estar limitada, por lo que será necesario un cambio de vía de administración (subcutánea o rectal recomendables). La nutrición e hidratación artificiales no están indicadas. Los cambios posturales pueden espaciarse e incluso suspenderse. Los síntomas fundamentales en esta fase pueden controlarse en el domicilio. El dolor y la disnea con opioides potentes (morfina), el *delirium* con neurolépticos o midazolam y los estertores con escopolamina o con N-butilbromuro de hioscina, todos ellos por vía subcutánea de forma intermi-

tente o en administración continua mediante infusores.

Sedación paliativa y en la agonía

La sedación paliativa consiste en la administración deliberada de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la consciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso, para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado. Un síntoma refractario es aquel que no puede ser adecuadamente controlado a pesar de los intensos esfuerzos para hallar un tratamiento tolerable en un plazo de tiempo razonable, sin que comprometa la conciencia del paciente. La sedación en la agonía será tan profunda como sea necesario para aliviar un sufrimiento intenso, físico o psicológico, en un paciente cuya muerte se prevé muy próxima, y con su consentimiento explícito, o el de su representante o familiares, cuando el paciente no es capaz de otorgarlo. Se trata de una sedación primaria (buscada como finalidad) y continua (sin periodos de descanso), que puede ser superficial o profunda. Su objetivo final es proteger al paciente frente al sufrimiento físico y sobre todo psíquico que no puede conseguirse sin disminuir su nivel de conciencia. Se considerará esta actitud cuando concurran en un paciente síntomas físicos intensos, penosos y sin una respuesta a los tratamientos específicos que sean suficientes para mantener una calidad de vida aceptable. Son condiciones indispensables para su aplicación:

- Que exista la indicación clínica.
- Consentimiento informado del paciente.
- Si el paciente no es capaz, y no hay conocimiento de su voluntad previa al respecto (testamento vital, etc.), consentimiento de la familia o responsable legal.
- Si es una situación urgente con un enfermo incapaz, sin conocerse su voluntad previa, y la familia no está presente, decidirá su médico responsable.

El paciente, en cuyo caso sea previsible que se presente un cuadro clínico subsidiario de sedación, debe ser previamente informado, con el fin de conocer y/o documentarse acerca de su aceptación o rechazo. Es necesario que todo el proceso de toma de decisiones quede registrado en la historia clínica del paciente de manera que sea accesible a todos aquellos que vayan a tratar al paciente.

Tabla IV. Escala de Ramsay

I. Agitado, angustiado
II. Tranquilo, orientado y colaborador
III. Respuesta a estímulos verbales
IV. Respuesta rápida a estímulos dolorosos/presión glabelar
V. Respuesta perezosa a estímulos dolorosos/presión glabelar
VI. No respuesta

Los fármacos para controlar los síntomas que aparezcan en la fase agónica se deben mantener hasta el final, simplificándolos lo más posible, manteniendo los analgésicos y siempre bajo supervisión directa del personal sanitario. De forma general, se recomienda mantener la vía oral el mayor tiempo posible y, cuando no sea posible, utilizar como elección la vía subcutánea, que permite la administración de fármacos y líquidos (hipodermoclisis) y su manejo es más fácil que la vía intravenosa en el domicilio. De forma general, las benzodiacepinas de acción rápida son los fármacos de elección salvo que exista *delirium* refractario donde se indican los neurolépticos (levomepromazina). La dosis de inducción es la dosis total con la que se alcanza el nivel de sedación adecuado, que se suele medir mediante la escala de Ramsay (Tabla IV). La dosis de rescate es aquella dosis "extra" que se emplea en caso de agitación o reagudización del síntoma refractario que motivó la sedación. Los rescates deben hacerse con el mismo fármaco que la inducción para poder medir la dosis total diaria que resulta de la suma de las dosis pautadas más los rescates necesitados en 24 horas. Los fármacos más usados son:

- **Midazolam** (ampollas 5 mg/5 ml y 15 mg/3 ml. Dormicum®): benzodiacepina hidrosoluble apta para la vía SC con inicio de acción en 5 minutos y vida media de 2-5 horas. Dosis máxima de 160-200 mg/día. Dosis de inducción

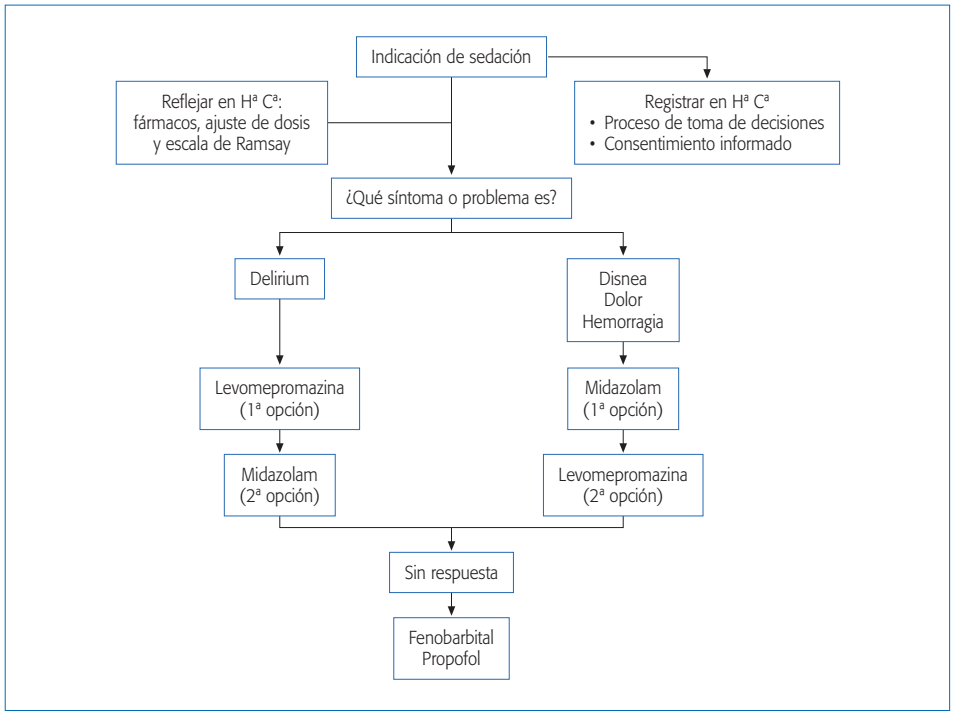

Figura 2. Algoritmo de tratamiento en sedación en la agonía.

de 5 mg en bolo o 0,4-0,8 mg/h en infusor continuo vía s.c. y 1,5 a 3,5 mg cada 5 minutos vía i.v.

- **Levomepromazina** (ampollas de 25 mg/ml. Sinogan®): fenotiazina con acción antipsicótica, analgésica, antiemética y sedante. Vida media de 15-30 horas. Dosis máxima de 300 mg/día. La dosis de inducción vía s.c. es de 12,5-25 mg en bolos o 100 mg/24 h en infusión continua, con rescates de 12,5 mg.
- **Propofol** (vial 10 mg/ml. Diprivan®): anestésico general de acción ultracorta, sólo por vía i.v. cuando fallan midazolam y levomepromazina. Inicio de acción en 30 seg, duración de 5 minutos y vida media de 40 minutos. No usar junto con benzodiacepinas y neurolépticos. Dosis de inducción de 1-1,5 mg/kg i.v. en 1-3 minutos o 1-2 mg/kg/h en infusión continua, con rescates del 50% de la dosis de inducción.
- **Fenobarbital** (ampollas de 200 mg/ml. Luminal®): barbitúrico de acción prolongada. Vida media de 50-150 h administrado vía parenteral. Antes de iniciar su administración es necesario suspender las benzodiacepinas y los neurolépticos, y reducir los opioides al 50%. Por vía s.c. o i.m. la dosis de inducción es 100-200 mg con rescates de 100 mg o 600 mg/24 h en infusión continua.

En la Figura 2 se representa un algoritmo de tratamiento farmacológico en la situación de sedación en la agonía.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: Report of a WHO expert committee. World Health Organization Technical Report Series, 804. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. p. 1-75.
2. Porta J et al. Control de síntoma en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Madrid: Arán Ediciones; 2004.
3. Cía Ramos R et al. Cuidados paliativos. Proceso asistencial integrado. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2007.

4. Boceta Osuna J et al. Sedación paliativa y sedación terminal: orientaciones para la toma de decisiones en la práctica clínica. Documento de apoyo del proceso asistencial integrado de cuidados paliativos. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2005.
5. Kvale PA et al. Palliative care in lung cancer. Chest 2007; 132; 368S-403S.
6. Griffin JP et al. Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer. Chest 2007; 132: 404S-22S.
7. Spiro SG et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest 2007; 132: 149S-60S.
8. National Cancer Institute. Planificación del cuidado de transición. (PDQ): supportive care. [en línea] http://www.. cancer.gov.
9. Doyle D, Hanks Gwc, Mac Donald N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford: Oxford University Press; 1993.
10. González Barón M. Tratado de Medicina Paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Madrid: Ed. Panamericana; 1995.
11. Benítez del Rosario MA, Salinas Martín A. Cuidados Paliativos y Atención Primaria. Aspectos de Organización. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 2000.
12. García Polo C. Cuidados paliativos en el paciente respiratorio terminal. Neumosur 2007; 19 (2): 91-108.

53

Mesotelioma pleural maligno

A.M. Escribano Dueñas, J.M. Vaquero Barrios

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma es un tumor derivado de las células mesoteliales. Aunque puede asentar en peritoneo, túnica vaginal y pericardio, el 80% de los casos tienen su origen en la pleura. La incidencia del mesotelioma pleural (MP) está aumentando en la mayoría de los países de Europa y en los EE.UU. (actualmente, 2.200 casos por año)[1]; se calcula que alcanzará un pico en el año 2020 para posteriormente descender debido a la regulación, en cuanto al uso y exposición al asbesto recogida en la legislación vigente. Por el contrario, en los países del Tercer Mundo el incremento se prevé dramático.

ETIOPATOGENIA

Exposición laboral al asbesto

La causa fundamental del mesotelioma pleural, conocida desde los años 60, es la exposición al asbesto. El asbesto o amianto es el nombre común que se aplica a silicatos naturales que se encuentran en el suelo. Se clasifica en dos grupos: serpentina y anfíboles[2]. De ellos, el tipo crocidolita es el que más se asocia al MP. Las fibras de asbesto "cortas", menores de 5 micras, pueden ser eliminadas por los macrófagos alveolares o transportadas por el epitelio mucociliar hasta la tráquea. Sin embargo, las fibras "largas" no pueden ser fagocitadas y pueden alcanzar la pleura por vía linfática o directamente, produciendo fibrosis, placas pleurales, derrame pleural o MP. Los profesionales de mayor riesgo para padecer MP son los trabajadores de minas de amianto (no existentes en España), en fábricas de fibrocementos, trabajadores de lavanderías y limpieza en seco, en la industria naval, conductores de material de riesgo y ajustadores eléctricos. Otras profesiones con menor riesgo son soldadores, plombistas, fontaneros y trabajadores de la construcción. No todos los pacientes expuestos desarrollan la enfermedad, habitualmente suele haber una latencia de 30 años entre exposición y enfermedad. Por ello no es sencillo correlacionar exposición como causalidad del MP. Dado que también hay casos descritos en niños, el desarrollo del MP debe estar asociado a la presencia de otros factores por el momento no identificados.

Exposición ambiental

Existen zonas geográficas en países como Turquía, Chipre, Córcega y Grecia donde existen altos niveles ambientales de fibras de erionita y tremolita que provocan casos de MP sin identificarse con una exposición ocupacional[1].

Oncogenes virales

El virus SV-40 es un poliomavirus que tiene un potencial efecto oncogénico en roedores y huma-

nos. Su acción está relacionada con la inactivación de un gen supresor tumoral[3].

Otros agentes etiológicos

- Anormalidades cromosómicas: las células del MP muestran cambios cromosómicos, especialmente pérdidas y reordenaciones, de significado incierto.
- Radiaciones ionizantes: en el pasado fueron consideradas como factores de riesgo pero estudios retrospectivos de cohortes[4] en pacientes radiados por linfoma y cáncer de mama no confirman esta asociación.
- Susceptibilidad genética: no está bien definida como factor de riesgo.

Tabla I. Síntomas clínicos asociados al mesotelioma

Síntomas	%
Dolor	69
Disnea	59
Fiebre, tiritona o sudoración	33
Debilidad, fatiga, malestar	33
Tos	27
Pérdida de peso	24
Anorexia	11
Sensación de pesadez o matidez en el tórax	7
Ronquera	3

HISTOLOGÍA

El MP se diferencia en 4 estirpes anatomopatológicas: MP epitelial (tubulopapilar y epitelioide), MP sarcomatoso (incluido el desmoplásico), mixto o bifásico y MP poco diferenciado. El tipo epitelial es la estirpe más frecuente y supone el 50% del total de ellos; el 25% son mixtos, el 15%, sarcomatosos y el 10% restante, poco diferenciado[1]. Dada la rareza de su presentación y la dificultad de diferenciación con el adenocarcinoma metastásico, el diagnóstico suele ser difícil y requiere la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El MP es una enfermedad generalmente de adultos varones (70-80% de los casos), entre la quinta y séptima décadas de la vida, aunque se han publicado de forma excepcional casos en niños[5]. Los síntomas de debut más frecuentes son dolor torácico y disnea. El dolor suele ser sordo, difuso y localizado primariamente en abdomen superior, región escapular y hombro debido a su implantación inicial en pleura diafragmática, desde la cual se extiende posteriormente a toda la superficie pleural. La intensidad del dolor irá pareja a la extensión tumoral y la infiltración de la pared torácica. En la mayoría de los casos la disnea se debe inicialmente a la presencia de DP y posteriormente a la incarceración del pulmón que es provocada por un engrosamiento pleural extenso. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes incluyen fiebre, sudoración, tos, astenia, anorexia, pérdida de peso, sensación de pesadez en el tórax, ronquera y expectoración hemoptoica. Cuando la enfermedad progresa, puede aparecer afectación pleural bilateral, infiltración pericárdica con desarrollo de taponamiento cardíaco, compresión de vena cava superior, ascitis y dolor abdominal. Aun cuando es frecuente la presencia de metástasis en las autopsias, su curso suele ser silente. No son habituales las manifestaciones paraneoplásicas, como hipoglucemia, hipercalcemia, embolismo pulmonar, anemia hemolítica autoinmune, hipercoagulabilidad y SIADH[6]. En la Tabla I quedan recogidos los síntomas más frecuentemente asociados a la presencia de MP[1].

La exploración física suele ser anodina excepto por la presencia de matidez en la percusión torácica y la disminución de los ruidos respiratorios auscultatorios debido al derrame pleural, atelectasia pulmonar o a la infiltración pleural extensa. En algunos pacientes aparecen acropaquias.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Analítica

En la analítica es frecuente la identificación de trombocitosis que suele estar asociada a mal pronóstico. Se han identificado dos moléculas pro-

metedoras para la detección precoz del MP. Son la proteína sérica relacionada a mesotelina y la osteopontina, aunque su utilidad clínica aún no está definida[7,8]. La mesotelina es una proteína que se encuentra en la superficie de ciertos tipos de células normales y de células cancerosas. En algunas de estas últimas se encuentra una cantidad de mesotelina mayor que la normal, como son las células del mesotelioma, del cáncer de páncreas y ovario. En las células neoplásicas existe una mayor expresión de mesotelina cuando se compara con células normales.

Radiología

Las manifestaciones radiológicas[9] más frecuentes en la **radiología convencional** son el engrosamiento pleural laminar o lobulado unilateral que engloba a todo el pulmón y se extiende hacia las cisuras interlobulares, el derrame pleural y el desplazamiento mediastínico ipsilateral. Otros signos menos frecuentes son el desplazamiento mediastínico contralateral y las placas pleurales bilaterales. En tumores avanzados se puede identificar la invasión de la pared torácica debido a la presencia de una reacción perióstica a lo largo de las costillas, erosión o destrucción costal. En ocasiones se producen metástasis pulmonares por vía hematógena dando lugar a la formación de nódulos o masas pleurales, siendo rara la presencia de un patrón miliar.

La **tomografía computarizada** (TC) supera la radiología convencional para determinar la presencia y extensión de la afectación pleural y valorar la invasión del mediastino, de pared torácica y abdomen superior. La sensibilidad del TC para estos hallazgos supera el 90%, por lo que se considera una herramienta muy útil en la estadificación tumoral. Los hallazgos son similares a los descritos en la radiología convencional y, aunque un engrosamiento pleural difuso debe hacernos sospechar un MP, éste también puede ser la manifestación de las metástasis pleurales de otras neoplasias, en el linfoma y, muy raramente, en procesos benignos. Otros hallazgos menos habituales son la pérdida de volumen del hemitórax ipsilateral, el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, la invasión de la pared torácica y afectación costal, la obliteración de planos grasos, el engrosamiento pericárdico nodular y la extensión directa a partes blandas.

La **resonancia magnética** (RM) es comparable o ligeramente superior a la TC para valorar los rasgos morfológicos y la extensión tumoral como es el caso de la afectación de la pared torácica o extensión trasdiafragmática. La angiorresonancia con gadolinio permite evaluar la perfusión, vascularización y permeabilidad vascular de MP. Esta técnica ha sido usada en ensayos clínicos para los efectos de los fármacos quimioterápicos que disminuyen la angiogénesis para monitorizar la temprana respuesta clínica y la supervivencia a largo plazo[10].

La **tomografía de emisión de positrones** (PET) ha demostrado una sensibilidad del 92% y una especificidad del 75% en la detección de enfermedad pleural maligna utilizando como punto de corte SUV (*standard uptake value*) mayor de 2,0. Aunque puede ser útil en la valoración de adenopatías mediastínicas[11], presenta una mala resolución espacial comparada con las técnicas radiológicas, por lo que la técnica más empleada es la TC-PET. En la PET pueden aparecer falsos positivos del MP en los casos de derrame pleural paraneumónico, pleuritis tuberculosa, pleuritis inflamatoria benigna, placas pleurales relacionadas con el asbesto y en la pleurodesis con talco. También hay casos descritos de baja captación (falsos negativos) en MP de extirpe epitelial. Ningún tipo de patrón o de intensidad de captación permite diferenciar entre los distintos subtipos de MP, ni tampoco diferenciar éste del adenocarcinoma o sarcoma[12]. Esta técnica se está utilizando en distintos estudios para predecir la supervivencia y monitorizar la respuesta al tratamiento[13].

DIAGNÓSTICO

Dada la rareza de su presentación y la dificultad de diferenciación con el adenocarcinoma metastásico, el diagnóstico del MP suele ser difícil y requiere un estudio histológico y la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas. En la toracocentesis[2] del derrame pleural, el líquido pleural es un exudado que, casi en la mitad de los casos, tiene una glu-

cosa menor de 50 mg/dl y un pH menor de 7,20. A veces contiene altas concentraciones de ácido hialurónico, lo que se ha propuesto como parámetro diagnóstico. La citología del líquido pleural no suele ser suficiente para el diagnóstico porque, en primer lugar, no siempre se obtiene celularidad y, cuando se consigue, las células pueden confundirse con las procedentes de otros tumores malignos, como el adenocarcinoma o el sarcoma. Las muestras histológicas se pueden obtener mediante biopsia pleural guiada por TC, biopsia pleural ciega (cuya rentabilidad es inferior al 50%) y la biopsia pleural quirúrgica, preferentemente por videotoracoscopia (rentabilidad mayor del 90%). En algunas ocasiones ni siquiera la biopsia por toracotomía aporta el diagnóstico[2]. Las técnicas de inmunohistoquímica han revolucionado la capacidad para discriminar entre mesotelioma y adenocarcinoma, siendo útiles también en la identificación del origen del tumor primario.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tumor fibroso solitario

También se le ha denominado como mesotelioma local fibroso o benigno, tumor fibroso localizado o solitario, fibroma subpleural, submesotelial o pleural y fibrosarcoma. Su patogenia es desconocida, no está relacionado con la exposición al asbesto y afecta por igual a ambos sexos. Desde el punto de vista histológico asienta sobre pleura visceral y es de origen conjuntivo con un componente fibroso. La expresión clínica está en relación directa con el volumen tumoral; las lesiones pequeñas acostumbran a ser asintomáticas y las de gran tamaño pueden manifestarse por dolor torácico y/o disnea. En un tercio de los casos se asocia a osteoartropatía hipertrófica. En los estudios radiológicos se aprecia una opacidad por lo general localizada, única, de límites netos, regulares, más o menos lobulados, de predominio en las bases[7]. Las radiografías posicionales pueden poner de manifiesto una variación morfológica de la masa en razón de la posible existencia de una pediculación. Si es muy voluminosa ocasiona un colapso pasivo del parénquima y una opacificación del hemotórax afecto. La presencia de derrame pleural es ocasional y nunca existe extensión a las estructuras adyacentes. La TC muestra una masa de contornos regulares y densidad homogénea. En ocasiones es posible encontrar zonas hipodensas de necrosis en el interior de los tumores de gran tamaño.

Adenocarcinoma pleural

Más raro que el mesotelioma maligno, su semiología es la misma aunque con un aspecto nodular que suele ser de menor tamaño o; por el contrario, un engrosamiento pleural regular acompañado de un derrame pleural que atrapa el pulmón.

Metástasis pleurales

Son los tumores malignos pleurales más frecuentes y derivan en su mayoría de un adenocarcinoma primitivo de pulmón, mama, ovario, del tracto digestivo o renal. Suelen presentarse como opacidades nodulares múltiples, bilaterales, que asientan en pleura parietal, cisural, mediastínica o diafragmática. Ocasionalmente se observa un engrosamiento pleural difuso. Con frecuencia se produce derrame pleural que puede ser el único signo visible tanto en la radiografía simple como en la TC. Se han descrito casos de extensión a la pared torácica.

Linfomas pleurales y subpleurales

Generalmente se identifican en el contexto de una enfermedad diseminada, siendo rara la localización pleural primaria y suele ser la expresión de cualquiera de los subtipos histológicos del linfoma. Radiológicamente se manifiestan como engrosamientos pleurales localizados u opacidades nodulares subpleurales. Al igual que en las metástasis, también puede producirse derrame pleural y afectación parietal por contigüidad[14].

Lipoma

Aparecen en la radiografía de tórax como masas de partes blandas con márgenes bien definidos cuando se apoyan en el pulmón o mal definidos cuando lo hacen en la pared torácica. La TC permite un diagnóstico específico al poder definir una

masa con densidad grasa. En los casos en los que la lesión tiene un aspecto heterogéneo, con valores de atenuación superiores al de la grasa, hay que sospechar que se trate de un liposarcoma.

ESTADIAJE

El estudio de extensión se realiza habitualmente por las técnicas de imagen. La PET puede ser de utilidad para la detección de adenopatías mediastínicas y, si el paciente es candidato a la cirugía, es necesaria la realización de mediastinoscopia. Se han propuesto varios sistemas de estadiaje aunque ninguno ha sido universalmente aceptado. Recientemente, el *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG)[15] ha propuesto un estadiaje basado en el sistema TNM, el cual queda recogido en la Tabla II.

FACTORES PRONÓSTICOS

El *Eastern Cooperative Oncology Group*[16] analizó los factores pronósticos pretratamiento que influyen en la supervivencia. Aunque son difíciles de determinar debido a la baja incidencia de esta entidad, se constituyen como factores pronósticos negativos los recogidos en la Tabla III. De todos ellos, el estado general de salud es el parámetro más influyente. La supervivencia media es de 6 a 18 meses y aquellos pacientes que presentan 3 o más características de las enumeradas previamente presentan una supervivencia media al año del 12%. Esto suele reflejar el estadio avanzado de la enfermedad al diagnóstico. A estos factores pronósticos clásicos habría que añadir los hallazgos en las nuevas técnicas de imagen. La captación en la PET con un punto de corte en el SUV mayor de 10 se asocia a una peor supervivencia (9 *vs.* 21 meses)[13].

TRATAMIENTO

El tratamiento del mesotelioma es controvertido puesto que los estudios realizados hasta ahora no son lo suficientemente amplios y no se puede comparar con series históricas debido a que los agentes quimioterápicos han ido cambiando a lo largo de los años. El pésimo pronóstico de esta patología y la pobre respuesta a la terapia han provocado una actitud nihilista en la comunidad médica en general. Hoy día están apareciendo nuevos tratamientos que pueden ofrecer una esperanza para paliar los síntomas, prolongar la supervivencia e incluso la curación en algunos pacientes tratados con terapia multimodal.

Cirugía

No existe ningún estudio aleatorizado que determine si la cirugía aumenta la supervivencia. Las modalidades quirúrgicas empleadas son pleurectomía/decorticación, neumonectomía o neumonectomía extrapleural. Esta última consiste en la resección del pulmón, pleura parietal, adenopatías mediastínicas, pericardio y diafragma ipsilateral colocando una prótesis de politetrafluoroetileno expandido (Goretex®) en la zona del diafragma para evitar la herniación abdominal. La mortalidad operatoria oscila entre el 3-30%. Sugarbaker y cols. realizaron pleuroneumonectomía a 52 pacientes seleccionados que fueron tratados con quimioterapia y radioterapia torácica ipsilateral. La mediana de supervivencia global fue de 16 meses, aunque el 20% estaban vivos a los 3 años[17]. En otra serie del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, tras la pleurectomía-decorticación, quimioterapia intrapleural y quimioterapia sistémica, la mediana de supervivencia fue de 17 meses, con una supervivencia a los 2 años del 40% de los pacientes[1]. Los enfermos tratados fueron seleccionados previamente y ninguna de las series tenía un grupo control.

Radioterapia

Aplicada como monoterapia no modifica la supervivencia[18]. Se aplica sobre todo el hemitórax y la pleura ipsilateral, existiendo riesgo de afectar a las estructuras subyacentes. Además, la radiación puede evitar la diseminación tumoral en el trayecto de la biopsia y la herida quirúrgica.

Quimioterapia

No existe un tratamiento quimioterápico estándar para el MP. La doxorrubicina, epirrubicina, mitomicina, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino y carboplatino provocan una respuesta clínica y anató-

Tabla II. Clasificación del *International Mesothelioma Interest Group*

T: Tumor

T1 T1a Tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura diafragmática y la mediastínica, no afectación de la pleura visceral

T1b Tumor afectando a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura mediastínica y la diafragmática, con escasos focos de tumor afectando a la pleura visceral

T2 Tumor afectando a cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (pleuras parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características:
- Afectación del músculo diafragmático
- Tumor confluente en la pleura visceral (incluyendo las cisuras) o extensión del tumor de la pleura visceral al parénquima pulmonar adyacente

T3 Describe un tumor localmente avanzado pero potencialmente resecable. Tumor afectando a todas las superficies pleurales ipsilaterales (pleuras visceral, parietal, mediastínica y diafragmática) con al menos alguna de las siguientes características:
- Afectación de la fascia endotorácica
- Extensión a la grasa mediastínica
- Focos solitarios, completamente resecables, de tumor extendiéndose a los tejidos blandos de la pared torácica
- Afectación no transmural del pericardio

T4 Describe un tumor localmente avanzado, técnicamente irresecable. Tumor afectando a todas las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos algunas de las siguientes características:
- Extensión difusa de masas multifocales en la pared torácica, con o sin destrucción costal asociada
- Extensión transdiafragmática directa del tumor al peritoneo
- Extensión directa del tumor a la pleura contralateral
- Extensión directa del tumor a uno o más órganos mediastínicos
- Extensión directa del tumor a la columna
- Tumor extendiéndose a través de la superficie interna del pericardio con o sin derrame pericárdico, o tumor afectando al miocardio

N: Ganglios linfáticos

Nx Los ganglios regionales no pueden ser valorados

N0 Sin metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis a los ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales

N2 Metástasis a los ganglios subcarinales o mediastínicos ipsilaterales, incluyendo los ganglios de la mamaria interna ipsilateral

N3 Metástasis a los ganglios mediastínicos contralaterales, de la mamaria interna contralateral o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales

M: Metástasis

Mx La presencia de metástasis a distancia no puede ser valorada

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia presentes

Estadio I	Ia: T1a N0 M0 Ib: T1b N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	Cualquier T3 M0 Cualquier N1 M0 Cualquier N2 M0
Estadio IV	Cualquier T4 Cualquier N3 Cualquier M1

Tabla III. Mesotelioma y factores de mal pronóstico

- Peor estado general de salud
- Sexo masculino
- Edad > 75 años
- Estirpe etiológica no epitelial
- Plaquetas > 400.000/µL
- LDH > 500 UI/L
- Leucocitos > 15.600/µL
- Anemia
- Pérdida de peso
- Dolor torácico
- Disnea
- Estadio TNM distinto al I

micamente evidente en el 10-20% de los pacientes. En estudios recientes la combinación de cisplatino y premetrexed aumenta la supervivencia con respecto al cisplatino solo[19]. En la mayoría de los esquemas quimioterápico se incorpora un antibiótico antitumoral con una antraciclina o un derivado del platino. En un meta-análisis realizado comparando los regímenes de tratamiento que incluían cisplatino con los que no se demostró un aumento en la media de supervivencia en los pacientes tratados con cisplatino. La terapia combinada con tres fármacos no se demostró más eficaz que la terapia con dos fármacos[20]. La quimioterapia intrapleural está indicada en pacientes en estadios tempranos, actualmente se realizan ensayos clínicos con resultados esperanzadores[21].

Futuros tratamientos

- **Inmunoterapia.** Basada en la utilización de citocinas con función proinflamatoria. La mesotelina se expresa en células del MP y pueden provocar una respuesta inmune humoral en estos pacientes. Dos ensayos clínicos en fase I estudian el uso de anticuerpos monoclonales antimesotelina en pacientes refractarios o con recurrencia tras otras modalidades terapéuticas[22]. También hay estudios con interferón-γ e interleukina 2 intrapleural[2].
- **Terapia fotodinámica.** Consiste en la administración sistémica de sustancias fotosensibilizadoras, produciendo lisis tumoral tras la aplicación de luz con una longitud de onda determinada.
- **Terapia génica.** Las mayores esperanzas se sitúan en este tratamiento, a pesar de estar todavía en fases de ensayo clínico. Existen varias líneas de investigación:
  - Quimioterapia molecular: se utilizan genes cargados con DNA viral como mecanismo suicida de células tumorales[23].
  - Interferencia autocrina-paracrina: mediante el uso de factores de crecimiento se interfiere en el desarrollo tumoral.
  - Otros tratamientos en investigación son la inmunopotenciación genética, el uso de inhibidores de la angiogénesis, bevacizumab, talidomida y ZD1839.

Tratamientos paliativos

- **Derrame pleural.** Inicialmente suele intentarse la pleurodesis, preferentemente con talco al ser el agente más efectivo. En el supuesto de que no fuese eficaz se puede colocar un drenaje pleuro-peritoneal aunque esta práctica puede facilitar la diseminación tumoral[3].
- **Dolor.** Puede requerir el uso de opiáceos. La radioterapia produce mejoría en el 50% de los pacientes aunque el dolor suele ser recurrente a los pocos meses en la mayoría de los casos. Otra opción es la cordotomía cervical percutánea.
- **Disnea.** Su tratamiento inicial es el causal y si es debida a la afectación del pulmón o mediastino se debe tratar con oxigenoterapia y opiáceos.

CONCLUSIÓN

El mesotelioma pleural es un tumor poco frecuente, con una relación causa-efecto muy fuerte, como es la exposición al asbesto, y habitualmente con mal pronóstico en el momento del diagnóstico. Las opciones terapéuticas con intención curativa son escasas, apoyándonos en terapias multimodales que incluyan la cirugía. Por ello, la mejor terapia será la prevención con la regulación legislativa del uso y exposición al asbesto en el ambiente laboral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jett JR. Mesotelioma maligno. En: Albert R, Spiro S, Jett J, eds. Tratado de Neumología. Madrid: Harcourt; 2001. p. 67.1-67.6.
2. Villena MV. Mesotelioma pleural. En: Pérez E, Villena MV, eds. Enfermedades de la pleura. Madrid: Ergon; 2003. p. 105-12.
3. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma: update, Current management, and newer Therapeutic Strategies. Chest 2004; 126: 1318-29.
4. Neugut AI, Ahsan H, Antman KH. Incidence of malignant mesothelioma after thoracic radiotherapy. Cancer 1997; 80: 948-50.
5. Lin-Chu M, Lee Y-J, Ho MY. Malignant mesothelioma in infancy. Arch Pathol Lab Meth 1989; 113: 409-10.
6. Testa JR, Pass HI, Carbone M. Benign and malignant mesothelioma. En: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1937.
7. Robinson BW, Lake RA. Advances in Malignant Mesothelioma. N Engl J Med 2005; 353 (15): 1591-603.
8. Shiomi K, Hagiwara Y, Sonoue K et al. Sensitive and Specific New Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for N-ERC/Mesothelin Increases its Potential as a Useful Serum Tumor Marker for Mesothelioma. Clin Cancer Res 2008; 14: 1431-7.
9. Müller, Fraser, Colman et al. Enfermedad pleural. En: Müller, Fraser, Colman, Paré, eds. Diagnóstico radiológico de las enfermedades del tórax. Madrid: Elsevier Science; 2003. p. 666-81.
10. Giesel FL, Bischoff H, Von Tengg-Kobligk H et al. Dynamic contrastenhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: a feasibility study of noninvasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome. Chest 2006; 129: 1570-6.
11. Benard F, Sterman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomographic. Chest 1998; 114: 713-6.
12. Gerbaudou VH, Britz-Cunningham S, Di Carli MF et al. Assesment of malignant pleural mesothelioma with F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. J Nucl Med 2002; 43: 1144-9.
13. Flores RM, Akhurst T, Gonen M et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132: 763-8.
14. Attali D. Síndrome pleural y síndrome parietal. En: Frija J, ed. Radiología del tórax. Barcelona: Masson; 1996. p. 208-38.
15. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM stageing system for malignant pleural mesothelioma. Chest 1995; 108: 1122-8.
16. Edwarda JG, Abrams KR, Leverment JN et al. Pronostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC pronostic scoring systems. Thorax 2000; 55: 731-7.
17. Sugarbaker DJ, Strauss M, Lynch TJ et al. Node status has pronostic significant in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. J Clin Oncol 1993; 11: 1172-8.
18. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma: update, Current management, and newer Therapeutic Strategies. Chest 2004; 126 (4): 1318-29.
19. Nicholas J, Vogelzang NJ. Multimodality therapy in mesothelioma: role of chemotherapy. Thorac Surg Clin 2004; 14: 531-42.
20. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C et al. Activity of chimiotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature and meta-analysis. Lung Cancer 2002; 38; 111-21.
21. Chang MY, Sugarbaker DJ. Innovative therapies: intraoperative intracavitary chemotherapy. Thorac Surg Clin 2004; 14: 549-56.
22. Fennell DA, Gaudino G, O'Byrne KJ, Mutti L, van Meerbeeck J. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. Oncology 2008; 5: 136-47.
23. Sterman D, Treat J, Litzky LA et al. Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of a phase I clinical trial in malignant mesothelioma. Hum Gene Ther 1998; 9: 1083-95.

54

Manejo del pulmón metastásico

M. Cazorla López, A. Rodríguez Jiménez, J.J. Reina Zoilo, A. Inoriza Rueda, P. Gallego Jiménez

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La extensión de múltiples neoplasias al pulmón es un proceso común. En algunas series aparece como el órgano de metastatización más frecuente. Series de autopsias encuentran un 20% de pacientes con los pulmones como única localización metastásica[1]. En el caso de los tumores mesenquimales (sarcomas), los pulmones son, sin duda, el lugar donde más frecuentemente se desarrollan metástasis y, con elevada frecuencia, el único.

Las neoplasias pueden metastatizar el pulmón por vía hematógena o linfática. Así, podemos encontrar distintos tipos de afectación, cuyo pronóstico y manejo varían, en algunos casos, notablemente. Podemos distinguir:

- **Metástasis pulmonares parenquimatosas:** constituyen la afectación más frecuente. Se producen por diseminación hematógena de la neoplasia e implantación y crecimiento en el espesor del parénquima pulmonar, con o sin posterior invasión endobronquial.
- **Linfangitis carcinomatosa:** se producen por diseminación linfática retrógrada desde ganglios linfáticos afectados, a través de canales linfáticos de la pleura y el diafragma, y llegando a través del conducto torácico a los ganglios mediastínicos e hiliares. Desde allí se produce la invasión de los espacios peribronquiales (hecho que suele producir sintomatología).
- **Afectación ganglionar mediastínica:** no se puede considerar, como tal, afectación metastásica pulmonar. El estudio y manejo de la afectación ganglionar mediastínica se tratan en otros capítulos de este manual pero la invasión ganglionar mediastínica es la principal causa de síndrome de vena cava superior (cuyo manejo se abordará al final de este capítulo).
- **Metástasis vasculares pulmonares:** se producen por la existencia –y persistencia– de émbolos macro o microscópicos en la vasculatura pulmonar, desprendidos desde tumores con extensión directa a los grandes vasos venosos (sobre todo vena cava inferior).

CUADRO CLÍNICO

Depende, en gran medida, del número, localización y tamaño de las metástasis. Éstas suelen ser múltiples, siendo las metástasis únicas un hecho infrecuente, sobre todo en carcinomas (aproximadamente un 1-2% de los pacientes).

La forma más común de aparición de metástasis pulmonares es el hallazgo radiológico de las mismas en una radiografía o TC de tórax realizada a un paciente diagnosticado de una neoplasia previamente.

Cuando existen síntomas, los más frecuentes son disnea y tos. El crecimiento endobronquial puede causar, además, hemoptisis, atelectasia o

neumonía. La extensión a la luz bronquial es más frecuente en carcinomas de origen colorrectal, mamario o renal, siendo menos común en sarcomas y melanomas.

La invasión de la pleura parietal puede causar dolor. Un hecho más infrecuente es la aparición de hemotórax o neumotórax (la aparición de éste en un paciente diagnosticado de sarcoma en seguimiento obliga a descartar afectación metastásica).

En el caso de embolismos tumorales pulmonares se puede producir un cuadro de hipertensión pulmonar indistinguible del producido por tromboembolismos de repetición. Los tumores que producen este fenómeno con mayor frecuencia son los carcinomas renales, hepatocelulares, tumores de células germinales y sarcomas retroperitoneales[2].

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

- La prueba más utilizada para la detección de metástasis pulmonares es la **radiografía simple de tórax**, ya que es la más utilizada en el seguimiento de los pacientes diagnosticados de una neoplasia. Su sensibilidad es un 15% inferior a la tomografía computarizada (TC) torácica, por lo que resulta inadecuada en situaciones en las que la existencia de metástasis pulmonares modifica significativamente el pronóstico y tratamiento, como son el estadiaje inicial de carcinomas de recto, renales, ureteliales o sarcomas (neoplasias en las que el pulmón puede ser la única localización metastásica con frecuencia).
- La **TC torácica** es la prueba más validada en el estudio de la afectación metastásica pulmonar. Su sensibilidad se sitúa entre el 75 y el 82% según la técnica utilizada, siendo mayor para la TC helicoidal[3]. La principal causa de falsos negativos es el tamaño inferior a 6 mm, decreciendo la sensibilidad para la detección de este tipo de lesiones a un 60%. La superior resolución espacial de la TC la hace también una prueba indispensable para la valoración prequirúrgica de los pacientes tributarios de metastasectomía pulmonar y para el estudio de la afectación ganglionar mediastínica.
- La **resonancia nuclear magnética** tiene una sensibilidad inferior a la TC para el estudio de la afectación metastásica pulmonar debido a la frecuencia de artefactos por movimientos respiratorios y a su menor resolución espacial. Así, ésta puede ser incluso un 74% inferior cuando las lesiones a detectar tienen un tamaño de 5 mm o inferior.
- La **tomografía por emisión de positrones** (PET) es una prueba escasamente validada para la detección de metástasis pulmonares parenquimatosas. En una serie de 106 pacientes diagnosticados de sarcoma y sometidos posteriormente a metastasectomía pulmonar Iagaru et al.[4] determinaron una sensibilidad del 68,3% para la PET frente a un 95,1% para la TC. La mayor proporción de falsos negativos en la PET ocurre en nódulos menores de 11 mm de diámetro. La TC es, por tanto, la prueba de referencia para la detección y localización de las metástasis pulmonares.

La indicación y frecuencia de las pruebas de imagen torácicas en el seguimiento de pacientes tras resección de una neoplasia es un tema controvertido y, en el caso de algunos tipos concretos de cáncer, con escasa evidencia. Así, tras la resección de un carcinoma de mama no existe indicación de su realización en ausencia de síntomas[5] y tras la resección de un carcinoma colorrectal está indicado realizar una TC de tórax y abdomen anual[6], si bien el beneficio de dicha prueba está más justificado por su capacidad de detección de metástasis hepáticas que pulmonares. En tumores germinales, carcinomas renales y melanomas, es usual su realización, aunque no existen pruebas concluyentes de su beneficio. Tampoco existen estudios amplios y bien diseñados sobre la frecuencia con que estas pruebas deben ser realizadas en el seguimiento de sarcomas óseos y de partes blandas (enfermedades donde la metastasectomía pulmonar cobra más importancia como alternativa potencialmente curativa en el tratamiento de la enfermedad avanzada). La opción más recomendada es la realización trimestral en los dos primeros años de seguimiento y semestral en los tres años siguientes, para continuar con periodicidad anual posteriormente.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

En la mayoría de los casos la aparición de metástasis pulmonares no deja lugar a dudas tras un estudio de imagen. De este modo, no es preciso realizar un diagnóstico histológico, de forma inexcusable, en un paciente en seguimiento tras la resección de una neoplasia en cuya radiografía o TC de tórax aparecen múltiples nódulos pulmonares en algún momento de su evolución (especialmente si existía alto riesgo de recaída, corto intervalo de tiempo desde la resección del tumor primario y, sobre todo, si existen otras localizaciones metastásicas, además del pulmón, en el momento de la recaída).

Existe, sin embargo, una situación no infrecuente en que el diagnóstico histológico es obligado: la aparición de un nódulo pulmonar único durante el seguimiento tras la resección radical de una neoplasia. En este caso se debe realizar broncoscopia o punción-aspiración y considerar el nódulo como una neoplasia pulmonar primaria –una vez determinada su malignidad– a la hora de diseñar su estrategia terapéutica, salvo clara demostración anatomopatológica del diagnóstico de metástasis única o pacientes en que el diagnóstico de neoplasia pulmonar sea muy improbable (p. ej., pacientes menores de treinta años, no fumadores y en seguimiento tras resección de sarcomas o tumores germinales).

TRATAMIENTO

Quirúrgico: metastasectomía pulmonar

En 1947 Alexander y Haight[7] establecieron los criterios necesarios para la resección de metástasis pulmonares (Tabla I). Hoy continúan plenamente vigentes y se puede admirar en ellos una infrecuente combinación de ciencia, sentido común y sencillez. Desde entonces el avance en el tratamiento sistémico de algunas neoplasias ha restringido la necesidad de metastasectomías pulmonares, y los avances en las técnicas quirúrgicas y anestesiológicas han hecho más seguras aquellas que continúan estando indicadas.

La evaluación prequirúrgica debe comprender, por tanto, dos procesos esenciales: 1) el correcto y detallado estudio de extensión de la neoplasia en el momento actual, siendo la prueba más solicitada la TC de tórax y abdomen[8], y 2) la evaluación funcional respiratoria que permita predecir si el paciente puede tolerar la resección y que, esencialmente, sigue los mismos principios que la evaluación previa a la cirugía del cáncer de pulmón. Pueden ser precisos otros estudios para el correcto estudio de extensión de la neoplasia (p. ej., gammagrafía ósea en casos de cáncer de mama, PET y/o mediastinoscopia en caso de que se sospeche la existencia de adenopatías mediastínicas o resonancia magnética de miembros que permita valorar la ausencia de recaída local en el caso de sarcomas).

Tabla I. Criterios necesarios para la realización de metastasectomía pulmonar

- Se ha alcanzado un adecuado control local del tumor primario
- Los pulmones son la única localización metastásica
- Todas las metástasis pulmonares son potencialmente resecables

En los siguientes apartados haremos referencia a la potencial indicación de metastasectomía pulmonar en los diferentes tipos de cáncer en los que habitualmente se ha planteado dicha intervención.

Osteosarcoma

Antes de la aparición de esquemas altamente eficaces en esta enfermedad, la metastasectomía pulmonar era la única posibilidad de obtener esporádicas curaciones en pacientes con osteosarcoma metastásico. Actualmente, la indicación en estos pacientes es la combinación de quimioterapia y metastasectomía pulmonar, aunque carecemos de ensayos randomizados controlados de adecuada calidad que cuantifiquen cuál es el beneficio de esta intervención. Diferentes series estiman entre un 30 y un 50% la supervivencia global a los cinco años en los pacientes en que se alcanza una resección completa, siendo el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de metástasis pulmonares la principal variable

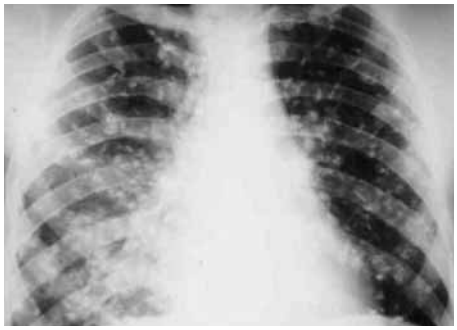

Figura 1. Metástasis pulmonares múltiples de osteosarcoma.

pronóstica[9], con un pronóstico claramente peor para aquellos en que las metástasis pulmonares aparecen, ya, en el momento del diagnóstico del osteosarcoma.

Sarcomas de partes blandas

Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias en cuanto a pronóstico y sensibilidad a quimioterapia. No existen estudios controlados que demuestren el beneficio de la metastasectomía pulmonar en estos pacientes. Aun así, ésta es la única alternativa potencialmente curativa en los pacientes en que esté indicada, dado que el beneficio del tratamiento con quimioterapia es menor que en osteosarcomas. La tasa de supervivencia global a los 5 años se sitúa en un 30-40% de los seleccionados pacientes en que se consigue una resección completa[10]. En los casos de aparición de nuevas metástasis pulmonares tras una primera metastasectomía estaría indicada la realización de una segunda metastasectomía –siempre que se cumplan los principios expuestos en la Tabla I–, que puede producir un porcentaje minoritario de curaciones[11].

Carcinoma colorrectal

En una patología en que la resección de las metástasis hepáticas es práctica habitual –con o sin quimioterapia pre o postoperatoria–, la metastasectomía pulmonar aparece como una práctica cuyo beneficio es controvertido. De este modo, podemos encontrar argumentos tan sólidos para su rechazo como la ausencia de ensayos randomizados controlados que avalen el beneficio de dicha práctica[12], como argumentaciones a favor de la misma basadas en series retrospectivas que comunican tasas de supervivencia global a 5 años incluso superiores al 60%[13]. No cabe duda de que, en cualquier caso, se trata de pacientes altamente seleccionados –más del 50% de pacientes en estas series tenían una metástasis pulmonar única– y, tanto la historia natural de un porcentaje significativo de carcinomas colorrectales, como la progresiva disponibilidad de múltiples tratamientos sistémicos, pueden llevar a sobreestimar el beneficio de la metastasectomía pulmonar en estos pacientes.

Carcinoma de mama

Existen series con escaso número de pacientes que reportan tasas de supervivencia global a cinco años en torno al 50%[14]. Estos datos pertenecen, en su mayoría, a pacientes con metástasis únicas. La ausencia de ensayos randomizados controlados y la frecuencia de pacientes con larga supervivencia debida a tratamiento sistémico –especialmente aquellas con escasa carga tumoral– hacen poco recomendable la metastasectomía pulmonar como tratamiento de elección.

Carcinomas uroteliales

Los pacientes con metástasis exclusivamente pulmonares de carcinoma urotelial con buen estado general y sin comorbilidades significativas (es decir, aquellos que serían candidatos adecuados a metastasectomía pulmonar) presentan tasas de supervivencia global a cinco años en torno al 30% tras tratamiento con quimioterapia. Dada la ausencia de ensayos controlados que mejoren estas cifras, dicha intervención no puede ser recomendada de forma sistemática en estos pacientes.

Carcinoma renal y melanoma

En estas dos neoplasias tampoco disponemos de ensayos controlados para cuantificar el beneficio de la metastasectomía pulmonar. En ambas existe una proporción minoritaria de pacientes en estadio IV que presentan largas supervivencias, incluso, sin tratamiento (espe-

cialmente pacientes con metástasis ganglionares y/o pulmonares, exclusivamente) y una proporción aún menor que pueden presentar regresión espontánea de las metástasis. Aun así, la eficacia de los tratamientos sistémicos en estas dos enfermedades es tan pobre que deba considerarse la metastasectomía pulmonar en todos aquellos pacientes que cumplan los principios mencionados en la Tabla I.

Carcinoma de cabeza y cuello

El nivel de evidencia del beneficio de la metastasectomía pulmonar en estos pacientes es similar al mencionado para el carcinoma renal y el melanoma. En series de pacientes muy seleccionados se comunican tasas de supervivencia a 5 años en torno al 30%[15]. Los pobres resultados de las terapias sistémicas y la alta frecuencia de los pulmones como única localización metastásica (junto a la alta frecuencia de control local del tumor primario con cirugía y/o radioterapia) hacen que, en estos pacientes, deba ser considerada la metastasectomía pulmonar como una buena opción terapéutica, siempre que su función respiratoria y su estado general lo permitan.

Neoplasias ginecológicas

En el caso de los carcinomas de cérvix, los resultados en cuanto a supervivencia global[16] y el nivel de evidencia del beneficio de la metastasectomía son análogos a lo descrito para carcinomas de cabeza y cuello. También en este caso es una opción terapéutica de elección, dadas las limitaciones de los tratamientos sistémicos con quimioterapia.

Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales (seminomatosos o no seminomatosos) son neoplasias con altas tasas de curabilidad –entre el 50 y el 98%, según diversos factores pronósticos–, basadas en el tratamiento con quimioterapia. Los pulmones son un lugar frecuente de metastatización, hecho que no comporta, por sí mismo, un peor pronóstico. La resección de todos los nódulos residuales que persistan tras el tratamiento con quimioterapia es una práctica universalmente aceptada. Tras dicha resección se encuentra neoplasia germinal en un 15% de las lesiones, teratoma maduro en un 60% y fibrosis en el resto.

Otros tratamientos locales

Radioterapia pulmonar

Ha sido empleada como tratamiento adyuvante (irradiación pulmonar total), sobre todo tras resección completa de sarcomas de Ewing y tumores de Wilms. No presenta ventajas en términos de supervivencia global respecto a la quimioterapia y no está exenta de secuelas a largo plazo; por lo que su uso, actualmente, es muy minoritario.

Radiocirugía y radiofrecuencia

Ambas modalidades de tratamiento local son menos invasivas que la metastasectomía y pueden alcanzar un eficaz control local, especialmente en nódulos no superiores a 3 cm de diámetro[17]. No existen ensayos controlados que permitan equiparar su eficacia a la resección quirúrgica de las metástasis pulmonares y, por tanto, su uso se deba reservar para pacientes en que el objetivo sea la paliación y no emplearlas en aquellos en que buscamos una resección potencialmente curativa.

Tratamientos locorregionales

Inmunoterapia inhalada

El tratamiento con interleukina 2 inhalada ha sido empleado en pacientes con metástasis exclusivamente pulmonares de melanoma y, sobre todo, de carcinoma renal, en un intento de disminuir la toxicidad causada por este fármaco cuando se administra por vía intravenosa. Se han documentado respuestas radiológicas pero la complejidad de su administración y la ausencia de evidencia que determine un claro beneficio clínico, así como la existencia de nuevos fármacos de cómoda administración oral para el tratamiento sistémico paliativo del carcinoma renal metastático, hacen que la interleukina 2 inhalada no sea, actualmente, una opción terapéutica recomendable.

Perfusión pulmonar

Consiste, a grandes rasgos, en la administración de citostáticos a altas dosis a través de la circulación pulmonar. Su superioridad sobre el tratamiento sistémico no ha sido probada y su administración es invasiva y compleja.

Tratamiento sistémico

En la mayoría de los casos de metástasis pulmonares parenquimatosas, y en todos los casos de linfangitis pulmonar y metástasis pulmonares vasculares, el tratamiento de elección es el tratamiento sistémico adecuado para la neoplasia en cuestión (quimioterapia, hormonoterapia y/o inmunoterapia).

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR (SVCS)

Concepto

Expresión clínica de la obstrucción del flujo sanguíneo a través de la vena cava superior.

Etiología y manifestaciones clínicas

Las causas más frecuentes de aparición de SVCS son: cáncer de pulmón (65-38% de ellos microcíticos), linfomas (8%), otras neoplasias (10%), no neoplásicas (12%), no diagnosticadas (5%).

La vena cava superior es la vena principal que transporta de regreso la sangre desde la cabeza y los brazos hasta el corazón. A medida que se incrementa la presión sobre la vena, ésta se torna estrecha y resulta en un aumento de la presión de reflujo que produce edemas en la cara, el cuello (edema en "esclavina") y los brazos. El síntoma más frecuente es la disnea. Además pueden aparecer otros signos y síntomas, como circulación venosa colateral, inyección conjuntival, cefalea y síncopes.

Principios generales de manejo

El enfoque principal debe ir encaminado al alivio sintomático, con un soporte vital adecuado y al diagnóstico etiológico en el menor tiempo posible, ya que un porcentaje significativo de los procesos malignos que producen SVCS (linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, tumores de células germinales y algunos casos de carcinoma microcítico de pulmón no metastásico) son potencialmente curables, incluso en el caso de que éste sea su debut clínico[10]. El tratamiento debería ser seleccionado de acuerdo a la histología y estadio del proceso primario. Pueden presentarse distintas situaciones:

- Paciente con masa o adenopatías mediastínicas sin lesión sugestiva de neoplasia pulmonar y sin diagnóstico etiológico: en este caso es conveniente la realización de TC de tórax urgente, derivando al paciente al lugar adecuado, donde su diagnóstico vaya a ser previsiblemente más rápido. En el caso de compromiso de la vía aérea, síncopes o taponamiento pericárdico, está indicada la aplicación de tratamiento antineoplásico urgente por parte del hematólogo/oncólogo con esquemas activos en linfomas.
- Paciente con lesión sugestiva de neoplasia pulmonar sin diagnóstico histológico: es procedente el ingreso en el servicio de neumología para obtener un diagnóstico a la mayor brevedad. La situación clínica lo permite en la mayoría de los casos. Si no es así, y el SVCS es una urgencia, se debe actuar asumiendo el diagnóstico de carcinoma no microcítico de pulmón (véase siguiente apartado).
- Paciente diagnosticado de cáncer de pulmón: en los casos de cáncer de pulmón de células pequeñas (o microcítico), la radioterapia y la quimioterapia alivian los síntomas del SVCS en aproximadamente un 77% de los pacientes de forma rápida. Una pequeña proporción de ellos desarrollan nuevamente un SVCS de manera que, como resultado del tratamiento, alrededor del 60% permanecen libres de SVCS. Dada su mayor rapidez de administración, la quimioterapia debe ser considerada como tratamiento de primera elección en estos pacientes.

  Si se trata de cáncer de pulmón no microcítico, la radioterapia y la quimioterapia presentan menores posibilidades de respuesta (los sín-

tomas se alivian en aproximadamente un 60% de los pacientes, generalmente de forma menos evidente y más lenta). Una proporción de ellos desarrollan nuevamente SVCS, por lo cual a largo plazo menos de la mitad (cerca del 40%) permanecen libres de los síntomas del SVCS.

La inserción de un *stent* en la vena cava superior mejora los síntomas en más del 90% de los pacientes. Hay algunos pacientes en los que puede resultar imposible la inserción de un *stent* por presencia de trombosis sobreañadida a la compresión extrínseca. Es controvertida la elección del momento idóneo para la colocación del *stent* (en el momento del diagnóstico del SVCS o cuando se comprueba que los otros tratamientos no han funcionado[11]. Teniendo en cuenta la rapidez de resolución de los síntomas y la necesidad de integrar la radioterapia en otros momentos de la estrategia terapéutica, a distintas dosis, creemos justificado recomendar la colocación de *stent* como tratamiento inicial en casos de SVCS secundarios a carcinoma no microcítico de pulmón.

Aunque los esteroides y diuréticos han sido utilizados durante muchos años para aliviar la sintomatología del SVCS, no existe evidencia científica contrastada de su efectividad.

- Paciente sin clara lesión ni mediastínica ni pulmonar que justifique el SVCS: en pacientes que no tengan una causa clara de SVCS, y en, que éste constituya una urgencia vital, se puede considerar la intervención endovascular percutánea, que alivia los síntomas rápidamente sin enmascarar el diagnóstico[10].

  Hay que plantear la posibilidad de trombosis de cava superior como primera opción diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss L, Gilbert HA. Pulmonary metastasis. En: Weiss L, Gilbert HA, eds. Pulmonary metastasis. Boston: GK Hall; 1978. p. 142.
2. Johnston MR, De Perrot M. Treatment of Metastasic Cancer: Metastasic cancer to the lung. En: Devita, Hellman, Rosenberg, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8a. ed. Volume two. Philadelphia: Lippincott Company; 2008; p. 2479.
3. Diederich S, Semik M, Lentschig MG et al. Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation. AJR Am J Roentgenol 1999; 172: 353.
4. Iagaru A, Chawla S, Menéndez L, Conti PS. F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoeskeletal sarcomas. Nucl Med Commun 2006; 27: 795-802.
5. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG et al. American society of clinical oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol 2006; 24: 5091-7.
6. Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an american society of clinical oncology pracice guideline. J Clin Oncol 2005; 23: 8512-9.
7. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastasic sarcoma and carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1947; 85: 129.
8. Virgo KS, Naunheim KS, Johson FE. Preoperative group and postoperative surveillance for patients undergoing pulmonary metastasectomy. Thorac Surg Clin 2006; 16: 125-31.
9. Harting MT, Blakely ML. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. Seminars in pediatric. Surgery 2006; 15: 25-9.
10. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P et al. Long-term results of lung metastasectomy. Prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 37-49.
11. Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, End A, Muller MR, Wolner E et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. Ann Thorac Surg 1998; 65: 909-12.
12. Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomised trials. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 33: 300-2.
13. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical Resection of Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer: A systematic review of Published Series. Ann Thorac Surg 2007; 84: 324-38.
14. Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H et al. Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009; 35: 393-7.
15. Nibu K, Nakagawa K, Kamata S, Kawabata K, Nakamizo M, Nigauri T, Hoki K. Surgical Treatment for Pulmo-

nary Metastases of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Am J Otolaryngology 1997; 18: 391-5.

16. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuuya K, Tsunematsu R et al. Pulmonary Metastasectomy for uterine cervical cancer. A Multivariate Analysis. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1179-82.
17. Fernando HC. Radiofrequency Ablation to Treat Non-Small Cell Lung Cancer and Pulmonary Metastases. Ann Thorac Surg 2008; 85: 780-4.
18. Yahalom J. Oncologic emergencies: Superior Vena Cava Syndrome. En: Devita, Hellman, Rosenberg, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8ª. ed. Volume two. Philadelphia: Lippincott Company; 2008. p. 2430.
19. Rowell NP, Gleeson FV. Esteroides, radioterapia, quimioterapia y stents para la obstrucción de la vena cava superior en el carcinoma bronquial (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford. Update software Ltd disponible en: http: www.update-software.com (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).

55

Neumotórax

C. Peñalver Mellado, M. Lorenzo Cruz, F. Sánchez Gascón

DEFINICIÓN

El neumotórax se define como la presencia de aire en el espacio pleural. La entrada de aire en la cavidad pleural causa un mayor o menor colapso del pulmón, con la correspondiente repercusión en la mecánica respiratoria e incluso en la situación hemodinámica del paciente.

La cavidad pleural es un espacio casi virtual, que separa la pleura visceral y la parietal, y está ocupada por una mínima cantidad de líquido que actúa como lubricante. La presión intrapleural es subatmosférica durante todo el ciclo respiratorio, y es el resultado de las fuerzas elásticas opuestas del pulmón y de la pared torácica. La presión intraalveolar es relativamente positiva en relación con la intrapleural, ayudando a mantener el pulmón en expansión durante la respiración. La entrada incidental de aire en el espacio pleural provoca una pérdida de la presión negativa intrapleural y el pulmón tiende a colapsarse por su propia fuerza retráctil, hasta llegar a un nuevo punto de equilibrio entre la presión intrapleural y la presión intraalveolar. Si la cantidad de aire es importante, la presión pleural se aproxima a la atmosférica, lo que puede causar un colapso de todo el pulmón.

El grado de repercusión funcional depende del tamaño del colapso y de la reserva funcional previa del paciente. Es frecuente que exista hipoxemia arterial como consecuencia de la desproporción de la relación ventilación/perfusión que se produce en el pulmón colapsado (*shunt* intrapulmonar).

Cualquier circunstancia que altere la integridad de alguna de las dos hojas pleurales puede producir un neumotórax. La entrada de aire al espacio pleural desde el pulmón, como consecuencia del desgarro de la pleural visceral, es la causa más frecuente de neumotórax. El aire también puede proceder de la atmósfera, como consecuencia de la rotura de la pleura parietal.

CLASIFICACIÓN

La clasificación del neumotórax la podemos ver en la Tabla I, y se basa en las causas invocadas en la producción del mismo.

Neumotórax espontáneo

El neumotórax espontáneo (NE) es aquel que ocurre en ausencia de antecedente traumático o yatrogénico que lo justifique. El NE se subclasifica en:

NE primario

Ocurre en individuos aparentemente sanos, sin enfermedades pulmonares conocidas. Afecta a jóvenes, con un pico de incidencia entre los 20 y 40 años de edad, y es más frecuente en varones (6:1), con predilección por individuos altos y delgados y, habitualmente, fumadores.

Tabla I. Clasificación del neumotórax

Espontáneo	Adquirido
• Primario	• Yatrogénico:
• Secundario	– Procedimientos invasivos
	– Barotrauma
	• Traumático:
	– Abierto (herida penetrante)
	– Cerrado (contusión torácica)

En España, la incidencia en personas menores de 40 años oscila entre 7,4 y 28 casos por 100.000 habitantes/año en varones y de 1,2 a 10 casos por 100.000 habitantes/año en mujeres[1].

El sustrato patológico más frecuente es la presencia de pequeñas bullas subpleurales apicales (*blebs*) cuya rotura ocasiona la salida de aire desde el pulmón hacia la cavidad pleural. El mecanismo de formación de estos *blebs* y los factores que precipitan su rotura no son bien conocidos, y se han sugerido algunas teorías[2,3].

NE secundario

Ocurre en pacientes con patología pulmonar previa. Suele aparecer, por tanto, en personas de mayor edad, excepto en los casos de fibrosis quística. La **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC) es la causa más frecuente y la probabilidad de neumotórax es mayor cuanto más avanzada es la enfermedad. En estos pacientes el neumotórax se debe a la rotura de bullas intrapulmonares y, dado que su reserva funcional es ya muy limitada, la repercusión clínica puede ser muy grave. Por ello, es importante descartar la presencia de neumotórax en todos los pacientes con EPOC agudizada.

Del 2 al 4% de pacientes con **SIDA** pueden desarrollar neumotórax[4]. La neumonía por *Pneumocystis carinii* es la etiología más probable en estos pacientes, aunque se ha sugerido que el uso de pentamidina nebulizada para la profilaxis de esta infección es un factor de riesgo independiente para la aparición de neumotórax[5]. En cualquier caso, la aparición de neumotórax en pacientes con SIDA suele considerarse indicación para iniciar tratamiento frente a la infección por *P. carinii*[5]. En estos pacientes existe una mayor incidencia de neumotórax bilateral, de neumotórax recurrente, y de fuga aérea prolongada[6].

Tabla II. Causas de neumotórax espontáneo secundario

Enfermedad pulmonar obstructiva
- EPOC (enfisema)
- Fibrosis quística
- Asma bronquial

Infección
- Tuberculosis pulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*
- Neumonías necrotizantes
- Infecciones fúngicas

Enfermedad pulmonar intersticial
- Sarcoidosis
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Histiocitosis X
- Linfangioleiomiomatosis

Enfermedad del tejido conectivo
- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante
- Polimiositis y dermatomiositis
- Esclerodermia
- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Ehlers-Danlos

Neoplasia
- Cáncer de pulmón
- Metástasis (sarcoma)

Otras
- Infarto pulmonar
- Inhalación de sustancias
  - Drogas (cocaína, marihuana)
  - Pentamidina aerosolizada
- Endometriosis torácica (neumotórax catamenial)

La **tuberculosis pulmonar** y las **neumonías necrotizantes**, fundamentalmente las causadas por estafilococo, también pueden ser causa de neumotórax.

Otras causas se exponen en la Tabla II. Aunque es rara, no debemos olvidar una entidad como el **neumotórax catamenial**, que ocurre en mujeres

con antecedente de endometriosis, y se produce de 48 a 72 horas después del comienzo de la menstruación.

Neumotórax adquirido

Neumotórax yatrogénico

Se suele producir como consecuencia de **procedimientos invasivos** torácicos, como toracocentesis, biopsia pulmonar transbronquial, biopsia pleural, lavado broncoalveolar, punción pulmonar transtorácica o cateterización de la vena subclavia. No obstante, puede ser también una complicación de otros procedimientos invasivos que involucren el cuello o el abdomen (por ejemplo, biopsia hepática).

El neumotórax por **barotrauma** es otra forma de neumotórax yatrogénico. El barotrauma es una complicación común en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, y consiste en la rotura de alvéolos como consecuencia de una sobreexpansión pulmonar, con salida de aire alveolar y formación, finalmente, de neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumotórax. Se ha relacionado con el uso de presión positiva al final de la espiración y de volúmenes corrientes elevados.

Neumotórax traumático

Se produce como consecuencia de un traumatismo torácico abierto o cerrado. El neumotórax traumático **abierto** es consecuencia de una herida penetrante en el tórax, que pone en comunicación el espacio pleural y la atmósfera exterior (entrada de aire atmosférico), y a su vez suele lesionar también el pulmón (salida de aire alveolar). El neumotórax traumático cerrado está causado habitualmente por una fractura costal, rotura bronquial o lesión esofágica.

CLÍNICA

Síntomatología

Depende de la magnitud del neumotórax y de la reserva funcional respiratoria del paciente. Puede ser asintomático hasta en un 10% de los casos, sobre todo en pacientes con NE primario. Los síntomas más frecuentes son:

- **Dolor torácico** pleurítico de inicio agudo, que puede ser intenso inicialmente, pero después de unas horas suele evolucionar a dolor sordo e incluso cede espontáneamente.
- **Disnea,** que suele aparecer con mayor frecuencia e intensidad en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente. En el NE primario suele ceder habitualmente en el plazo de 24 horas, a pesar de la persistencia del neumotórax.
- **Otros síntomas** (menos frecuentes): tos improductiva, síncope, hemoptisis, debilidad de extremidades superiores, sensación de ruido extraño en el tórax.

Exploración física

Puede ser normal en neumotórax de pequeño tamaño. En el neumotórax de mayor tamaño podemos detectar:

- **Inspección:** hiperinsuflación y disminución del movimiento del hemitórax afectado.
- **Auscultación respiratoria:** disminución o abolición del murmullo vesicular en el hemitórax afectado, aunque puede ser difícil de detectar en pacientes con enfisema pulmonar. Disminución de la transmisión de la voz. Auscultación cardiaca: taquicardia. Signo de Haman (roce o sonido crujiente durante la sístole y diástole cardiaca) cuando se asocia neumomediastino. Cambios en la disposición de los focos de auscultación cardiacos en el neumotórax a tensión.
- **Percusión:** timpanismo.
- **Palpación:** disminución de las vibraciones vocales. Palpación hepática por aplanamiento diafragmático y desplazamiento del hígado.

El neumotórax a tensión debe sospecharse ante la presencia de taquicardia superior a 135 latidos por minuto, hipotensión, o cianosis.

Otros hallazgos

- **Gasometría arterial:** hipoxemia arterial con un aumento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno e hipocapnia (secundaria a hiperventilación) con alcalosis respiratoria. El grado de hipoxemia está en relación con la magnitud del neumotórax y con la presencia de enfermedad pul-

monar subyacente. Así, en el NE primario de pequeño tamaño la gasometría arterial suele ser normal. Sin embargo, en el NE secundario y en el neumotórax a tensión puede existir hipoxemia severa.

- **ECG:** las alteraciones en el ECG son raras, aunque en el neumotórax masivo izquierdo la presencia de aire puede ocasionar una disminución de voltaje del complejo QRS y una inversión de la onda T.

DIAGNÓSTICO

Radiografía de tórax

Los síntomas y la exploración física permiten hacer un diagnóstico de sospecha. El diagnóstico de certeza lo proporciona la **radiografía postero-anterior de tórax** al identificar la línea de la pleura visceral, con ausencia de trama vascular periférica. La realización de una proyección en espiración forzada no se recomienda de forma rutinaria, y no debe realizarse si se sospecha neumotórax a tensión, pero puede ayudar al diagnóstico si la primera radiografía es normal o dudosa (en la **espiración forzada**, al disminuir el continente torácico sin modificarse el volumen de aire extrapulmonar, se produce un mayor colapso pulmonar, que se hace evidente en la radiografía). Algunos autores, sin embargo, recomiendan una proyección en **decúbito lateral** en estos casos[7]. Otros hallazgos radiográficos pueden ser:

- Colapso pulmonar de magnitud variable.
- Presencia de pequeño derrame (habitualmente, seroso por irritación pleural por el aire). Un derrame de mayor tamaño puede significar un hemoneumotórax (en el contexto de un neumotórax traumático o bien secundario a la ruptura de adherencias pleuropulmonares en el NE) o un pioneumotórax.
- Neumotórax a tensión: desplazamiento del mediastino hacia el lado contralateral y depresión ipsilateral del diafragma (aplanamiento o incluso inversión de su curva).
- Enfisemas mediastínico y subcutáneo.
- Neumotórax parcial: se produce cuando hay adherencias entre las pleuras parietal y visceral, que impiden un colapso homogéneo del pulmón. Sobre todo en estos casos puede ser difícil diferenciar el neumotórax de áreas hiperlúcidas o bullosas en pacientes con enfisema. Por regla general, la línea pleural en el neumotórax es paralela a la pared torácica (por tanto, convexa) y la línea de bulla es cóncava. Si el diagnóstico no es seguro, la realización de una TAC de tórax puede ser útil, sobre todo, si puede objetivar la presencia de tiras de tejido dentro de la bulla.

TAC de tórax

Es la prueba diagnóstica más sensible, aunque su realización no se recomienda de forma rutinaria en el neumotórax. Puede estar indicada ante la sospecha de enfermedad pulmonar subyacente, en el neumotórax recidivante, en la fuga aérea persistente, o para planificar el tratamiento quirúrgico del neumotórax[8].

Cuantificación del tamaño del neumotórax

No existe un consenso universal en el método de cuantificar el tamaño del neumotórax. El consenso del *American College of Chest Physicians* (ACCP) utiliza la denominación de neumotórax pequeño cuando la distancia entre el ápex pulmonar y la cúpula torácica es menor de 3 cm[8]. La *British Thoracic Society* (BTS) diferencia el neumotórax en pequeño o grande según la presencia de una franja de aire < 2 cm o ≥ 2 cm, respectivamente, entre el borde pulmonar y la pared torácica[7]. Dos métodos sencillos y útiles para cuantificar el neumotórax son los propuestos por Light[9] y Rhea[10], respectivamente (Figura 1).

Diagnóstico diferencial

Se expone detalladamente en la Tabla III.

TRATAMIENTO

La ausencia de consenso universal sobre las pautas a seguir en el tratamiento del neumotórax genera una gran diferencia de actuación entre los diversos grupos de trabajo médicos o quirúrgicos.

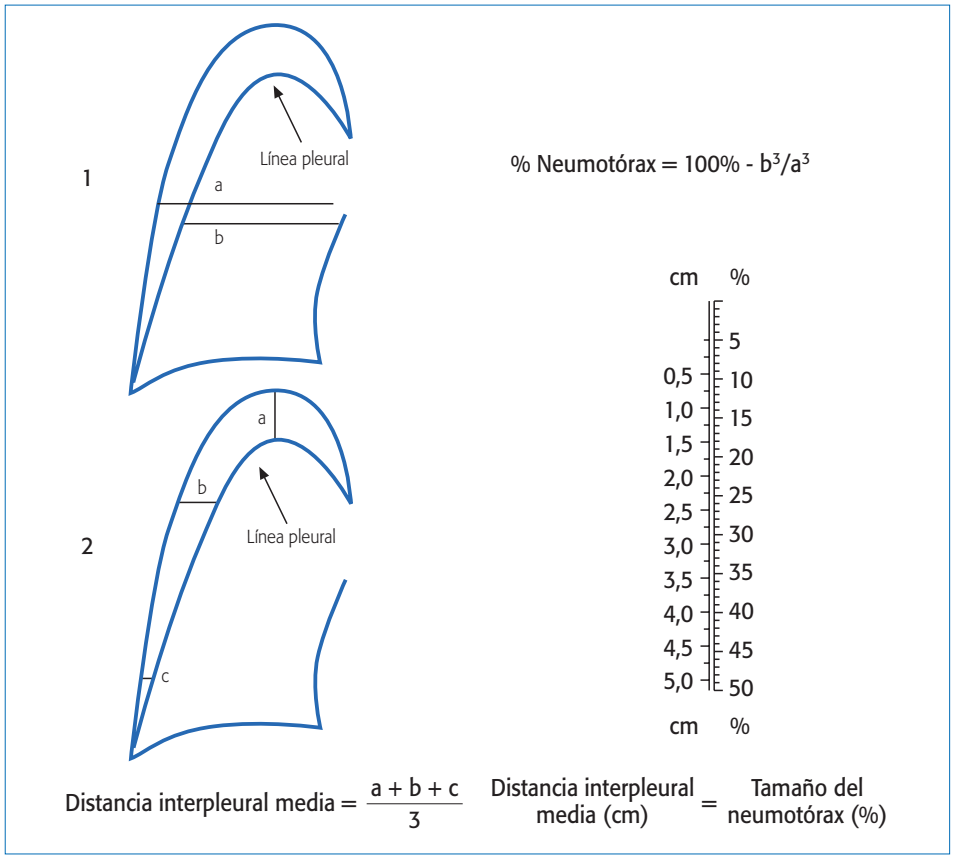

Figura 1. Métodos de cuantificación del tamaño del neumotórax: 1) Light. 2) Rhea.

Tabla III. Diagnóstico diferencial

Radiológico
• Bulla gigante
• Hernia diafragmática*
• Quiste broncogénico
• Enfisema lobar congénito
Clínico**
• Pericarditis
• Cardiopatía isquémica
• Disección aórtica
• Patología esofágica
• Embolismo pulmonar
• Otras patologías pleurales

**Con vísceras huecas abdominales a nivel intratorácico.*
***Cuadros clínicos que pueden producir dolor torácico y/o disnea de forma aguda.*

Existen muy pocos estudios controlados aleatorizados, lo cual dificulta el desarrollo de guías clínicas, y las recomendaciones existentes se basan principalmente en opiniones de expertos[1,7,8].

El tratamiento debe cumplir dos objetivos fundamentales: 1) reexpansión pulmonar; y 2) prevención de las recurrencias.

La elección del tratamiento inicial va a depender del tamaño del neumotórax, de la situación clínica del paciente y de la existencia de enfermedad pulmonar subyacente.

Reexpansión pulmonar

Reposo y oxigenoterapia

Estas medidas favorecen la absorción de aire intrapleural. Están indicadas en:

- **NE primario de pequeño tamaño** (< 15%)[7,11] y escasamente sintomáticos. Estos pacientes deben permanecer en observación hospitalaria de 12 a 24 horas (3 a 6 horas según el consenso de la ACCP) y pueden ser dados de alta tras descartar la progresión del neumotórax mediante una nueva radiografía. Se debe indicar reposo en domicilio, y aconsejar al paciente que acuda nuevamente al hospital si se intensifican sus síntomas (los pacientes que no tengan un fácil acceso al hospital deben ser ingresados). Debe realizarse un seguimiento ambulatorio hasta que se objetive una reexpansión pulmonar completa.
- **NE secundarios de pequeño tamaño** (apical o < 1 cm de separación entre la pleura visceral y la pared torácica)[7] y asintomáticos. Estos pacientes deben ser ingresados. Se aplicará oxigenoterapia durante su estancia hospitalaria. La inhalación de concentraciones altas de oxígeno (10 L/min)[7] puede reducir la presión total de gases en los capilares pleurales (mediante la reducción de la presión parcial de nitrógeno), por lo que aumenta el gradiente de presión entre los capilares pleurales y la cavidad pleural, y se incrementa, por tanto, la absorción de aire intrapleural.

Evacuación del aire intrapleural

- **NE primario de mayor tamaño** (≥ 15%): tipo de drenaje: inserción de tubo de drenaje de 20 a 28 French (Fr) de calibre (graduación francesa: 3 Fr equivalen a 1 mm), y posterior conexión al sistema de drenaje bajo agua (tipo Pleur-Evac®) o a válvula de flujo unidireccional (tipo Heimlich®), que permiten una deambulación precoz. Se pueden utilizar catéteres de 7 a 14 Fr de calibre (tipo Pleurocath®), aunque son propensos a acodarse y obstruirse por fibrina o coágulos, por lo que deben reservarse a neumotórax sin derrame pleural en los que no exista sospecha de fuga aérea importante. Si la reexpansión pulmonar no se consigue con estos catéteres debe insertarse un tubo de drenaje convencional.

La BTS, sin embargo, propone la aspiración simple como primer paso en todos los NE primarios que precisan evacuación[7]. Se puede realizar mediante un catéter intravenoso (tipo Abocath®) o un catéter pleural de pequeño calibre, y si la aspiración es exitosa y el pulmón permanece reexpendido 6 horas después, el paciente puede ser dado de alta con las mismas premisas que en el neumotórax de pequeño tamaño. Si la aspiración falla, el catéter pleural debe conectarse a un sistema de drenaje bajo agua o a una válvula de Heimlich.

Succión o aspiración continua: su aplicación acelera la salida de aire. Sin embargo, una evacuación rápida del neumotórax puede provocar un **edema pulmonar por reexpansión**, que es más frecuente en neumotórax de mayor tamaño y en pacientes jóvenes, y suele manifestarse por tos, dolor torácico y disnea después de la inserción del tubo pleural. SEPAR recomienda la aplicación de aspiración continua de -15 a -25 cm H_2O inicialmente siempre que el neumotórax no sea muy importante (menor del 50%); si el neumotórax es mayor del 50% se aplicará la aspiración pasadas unas horas, para evitar el edema por reexpansión[1]. La BTS no recomienda su aplicación de forma rutinaria, y reserva su uso a casos en los que persiste fuga aérea 48 horas después de la inserción del drenaje[7].

Retirada del drenaje: habitualmente la fuga de aire cesa en 48 a 72 horas, y el tubo puede retirarse 24 horas después del cese de la fuga si el pulmón se mantiene reexpandido. Como medida de precaución opcional, pero recomendada por muchos autores[8], antes de retirar el tubo se puede pinzar durante unas horas y realizar después un control radiográfico para confirmar que persiste la reexpansión pulmonar, evitando, así, la recidiva del neumotórax tras la retirada del tubo por existencia de una pequeña fuga aérea no percibida.

Persistencia de fuga aérea: en caso de persistencia de fuga aérea durante más de 5 días se debe valorar la posibilidad de tratamiento quirúrgico[1], no recomendándose la inserción de un segundo tubo de drenaje o la realización de broncoscopia[8].

Complicaciones: pueden ser: a) parietales: hematoma, celulitis, lesiones del paquete inter-

costal, mialgia intercostal; b) viscerales: hemotórax, empiema, lesión de órganos internos; c) sistémicas: alergia al anestésico; d) drenaje: desconexión o salida accidental del tubo, acodamiento u obstrucción.

- **NE secundario de mayor tamaño o sintomático:** la técnica de elección es la inserción de tubo de drenaje de 20 a 28 Fr de calibre, y posterior conexión a sistema de drenaje bajo agua. La utilización de catéteres de pequeño calibre (≤ 14 Fr) debe reservarse a casos muy concretos[8]. El resto de consideraciones son similares a las expuestas en el NE primario.
- **Neumotórax yatrogénico:** en neumotórax de pequeño tamaño el tratamiento inicial puede limitarse a medidas conservadoras (ingreso hospitalario para reposo y oxigenoterapia). En neumotórax de mayor tamaño está indicado el drenaje pleural (en casos no complicados, sin derrame pleural, se pueden utilizar catéteres de pequeño calibre).
- **Neumotórax traumático:** debe tratarse mediante la inserción de tubo pleural y conexión a sistema de drenaje bajo agua, y reparación quirúrgica de las heridas penetrantes y las posibles lesiones en otros órganos torácicos.

Prevención de las recurrencias

El NE tiene una alta tendencia a la recidiva. Entre un 30 y un 50% de los NE primarios recidivan, sobre todo, en el primer año[1]. El riesgo de recidiva es mayor en pacientes menores de 40 años[11].

Indicaciones

Habitualmente la intervención para la prevención de recurrencias se indica tras un segundo episodio de NE ipsilateral[1,7]. Algunos autores recomiendan esta intervención después del primer episodio de NE secundario[8]. El retraso en la indicación condicionará una mayor incidencia de dificultades técnicas, que motivará un incremento en la necesidad de practicar toracotomías[12]. Las indicaciones quirúrgicas del neumotórax se recogen en la Tabla IV.

Tabla IV. Indicaciones de tratamiento quirúrgico en el neumotórax

- Neumotórax espontáneo recidivante*
- Fuga aérea durante más de 5 días
- Ausencia de reexpansión pulmonar
- Profesión o actividades de riesgo**
- Hemoneumotórax importante
- Neumotórax bilateral simultáneo
- Neumotórax a tensión
- Neumotórax crónico
- Hallazgo de bullas en radiografía o toracoscopia
- Neumotórax catamenial***

**Segundo episodio ipsilateral o primer episodio contralateral.*
***Submarinismo, montañismo, piloto de aviación.*
****Como alternativa al tratamiento hormonal de la endometriosis o si éste no es efectivo.*

Tipos de intervención

Tratamiento quirúrgico

Los dos objetivos fundamentales del tratamiento quirúrgico son eliminar o resolver la lesión causante de la fuga aérea, y conseguir una sínfisis pleural que mantenga el pulmón expandido. La **cirugía videotoracoscópica** (CVT) es el tratamiento quirúrgico de elección en el NE primario y en muchos casos de NE secundario[1,8]. La utilización de endostapler (instrumento lineal de sutura y corte de aplicación endoscópica) es el procedimiento de elección para resección de *blebs* o bullas[1]. La pleurodesis suele realizarse mediante abrasión de la pleura parietal (con torundas de gasa, fragmentos de Márlex o estropajo). Otras técnicas de pleurodesis son la escarificación pleural con electrocoagulación o láser, la pleurectomía parietal (en desuso), o la pleurodesis química con talco, mediante nebulización de polvo (debe evitarse en pacientes jóvenes con NE primario o en aquellos con NE secundario que pueden ser sometidos a cirugía torácica posterior, por ejemplo, trasplante pulmonar). La CVT reduce el dolor postoperatorio y la estancia hospitalaria, pero tiene un mayor porcentaje de recidiva (4-8%) con respecto a la toracotomía (< 2%). La cirugía convencional median-

te toracotomía es el *gold standard* del tratamiento quirúrgico dada su alta capacidad resolutiva y su baja tasa de recidiva. En el NE está indicada ante el fracaso de la CVT (más frecuente en NE secundario) o cuando existan dificultades técnicas para la CVT (adherencias pleuropulmonares extensas por intervención previa, imposibilidad de intubación selectiva, etc.). En estos casos suele ser suficiente una minitoracotomía axilar o posterior amiotómica (respeta el músculo).

Pleurodesis química a través del drenaje torácico

Se emplea habitualmente para el tratamiento paliativo del derrame pleural maligno. Su utilización en neumotórax debe ser restringida a pacientes (habitualmente, de edad avanzada) en los que existe contraindicación para el tratamiento quirúrgico o mal pronóstico a corto plazo de su enfermedad subyacente (por ejemplo, neoplasia). En casos seleccionados podría realizarse mediante toracoscopia médica bajo anestesia local y sedación. El agente farmacológico más utilizado por su efectividad es el talco. Se instila en la cavidad pleural en forma diluida a través del drenaje torácico (suspensión de 2-5 g de talco en suero fisiológico) previa analgesia general o anestesia local (instilación de lidocaína al 2% diluida en suero fisiológico) para reducir el dolor. La pleurodesis química debe realizarse sólo cuando el pulmón se ha reexpandido adecuadamente mediante el drenaje, y preferiblemente tras el cese de la fuga aérea (su persistencia disminuye la posibilidad de éxito). Se han descrito como posibles efectos secundarios: SDRA, neumonitis, fiebre, dolor intenso, empiema (raro si existe una adecuada esterilización del talco).

COMPLICACIONES

Son poco frecuentes, pero potencialmente graves.

Neumotórax a tensión o hipertensivo

Puede ocurrir en NE y en neumotórax traumáticos. Se origina por la presencia de un mecanismo valvular unidireccional, que permite la entrada de aire en la cavidad pleural e impide su salida, lo que incrementa de forma progresiva y continua la presión intrapleural por encima de la atmosférica. Se produce un colapso completo del pulmón ipsilateral con desplazamiento contralateral y compresión de las estructuras mediastínicas, por lo que se reduce el retorno venoso y el gasto cardiaco disminuye, condicionando todo ello un fracaso hemodinámico y ventilatorio. Este cuadro requiere un tratamiento urgente, sin verificación radiológica de la sospecha diagnóstica[13], mediante toracocentesis para descompresión provisional (con catéter de plástico como los usados para perfusión intravenosa) y posterior colocación de drenaje pleural.

Neumotórax bilateral

Aparece en el 4% de los NE (con mayor frecuencia en NE secundarios), y en neumotórax adquiridos (a veces como consecuencia de una inadecuada actuación médica). El NE bilateral es indicación de tratamiento quirúrgico tras el drenaje pleural inicial (bilateral si es preciso).

Hemoneumotórax

Es más frecuente en neumotórax traumáticos, aunque también puede ocurrir en el NE como consecuencia de rotura de adherencias pleurales al colapsarse el pulmón y en neumotórax catamenial. La reexpansión pulmonar mediante drenaje pleural puede detener la hemorragia. En caso de hemotórax importante está indicada la exploración quirúrgica.

Pioneumotórax

Es raro en NE primario, y suele asociarse a NE secundario (neumonía necrotizante) o neumotórax traumático (rotura esofágica). Debe tratarse con drenaje pleural y antibioterapia adecuada, además del tratamiento quirúrgico de la causa subyacente, si es preciso.

Neumotórax crónico

Es aquel que persiste más de 3 meses como consecuencia de una fístula broncopleural o ausencia de reexpansión pulmonar completa por otras causas (indicación de broncoscopia si se sospecha obstrucción bronquial). En cualquier caso, persiste una cavidad pleural residual que se llena de líqui-

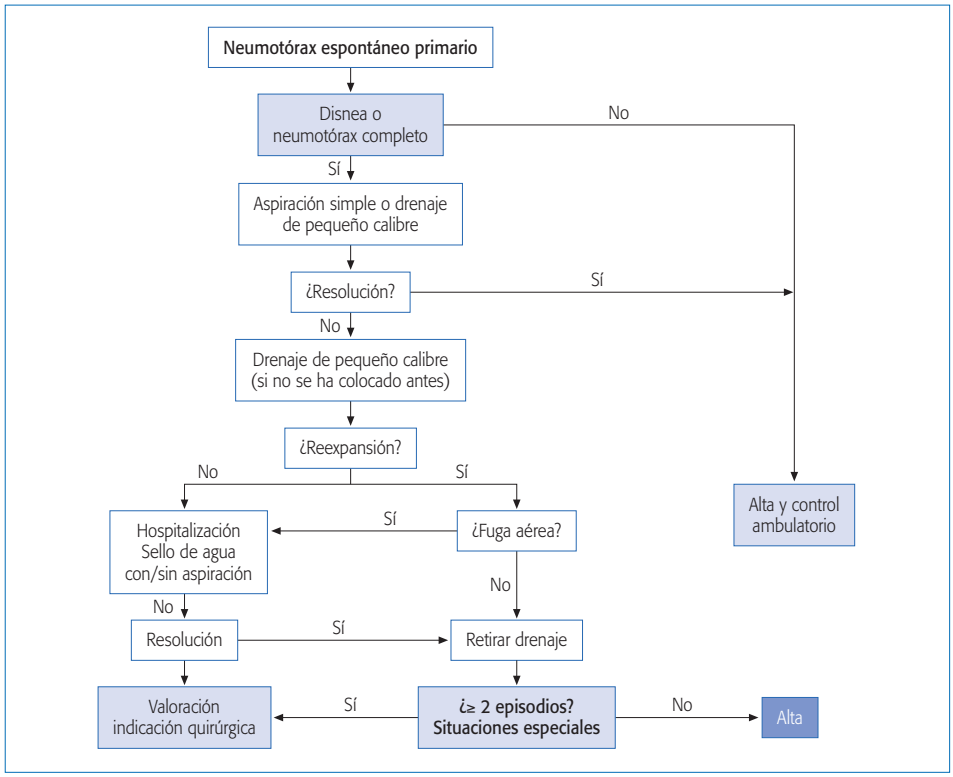

Figura 2. Algoritmo del tratamiento del neumotórax espontáneo primario.

do y que puede infectarse. El tratamiento es quirúrgico, y puede ser necesaria una decorticación.

RESUMEN

El objetivo terapéutico en el neumotórax es la reexpansión del pulmón con la menor morbilidad posible, evitar las recidivas y tratar de forma adecuada los síntomas que provoca (entre ellos una adecuada analgesia) así como la enfermedad de base que lo ha provocado en los casos secundarios. La solución del problema radica en la adecuada utilización de los tratamientos existentes, lo que no significa que haya que abandonar la investigación de nuevas opciones. Un algoritmo de actuación puede observarse en las Figuras 2 y 3[14].

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas JJ, Canalís E, Molins L, Pac J, Torres A, Torres J; Grupo de Trabajo SEPAR. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del neumotórax. Arch Bronconeumol 2002; 38: 589-95.
2. Pun YW, Fernández L, Prieto J, Moreno R, Acevedo A. Hallazgos quirúrgicos y patológicos en neumotórax espontáneo en jóvenes aparentemente sanos. Arch Bronconeumol 1997; 33 (Supl): 65.
3. Jenkinson SG. Pneumothorax. Clin Chest Med 1985; 6: 153-61.
4. Golpe Gómez R, Cifrián Martínez JM, Fernández Rozas SM, García Pérez MM, Mons Lera R, Jiménez Gómez A. Neumotórax espontáneo asociado a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Arch Bronconeumol 1998; 34: 184-8.
5. Sepkowitz KA, Telzac EE, Gold JW, Bernard EM, Blum S, Carrow M et al. Pneumothorax in AIDS. Ann Intern Med 1991; 114: 455-9.
6. Wait MA, Dal Nogare AR. Treatment of AIDS-related spontaneous pneumothorax: a decade of experience. Chest 1994; 106: 693-6.
7. Henry M, Arnold T, Harvey J; BTS Pleural Diseases Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee.

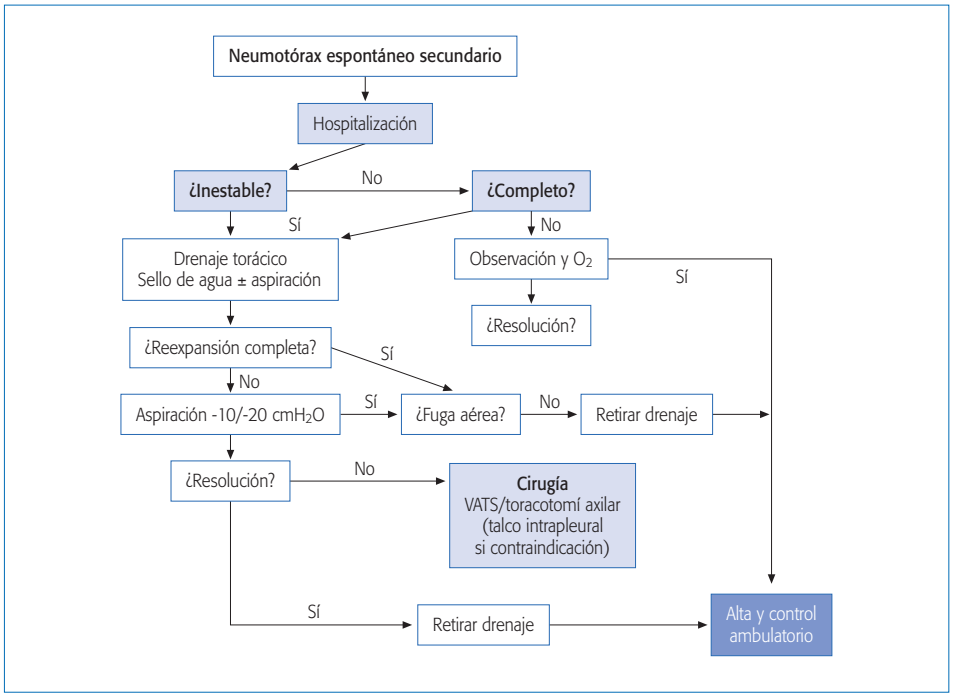

Figura 3. Algoritmo del tratamiento del neumotórax espontáneo secundario (VATS: cirugía torácica asistida por vídeo).

BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2003; 58 (Suppl 2): 39-52.

8. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J et al; AACP Pneumothorax Consensus Group. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest 2001; 119: 590-602.
9. Light RW. Management of spontaneous pneumothorax. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 245-8.
10. Rhea JT, DeLuca SA, Greene RE. Determining the size of pneumothorax in the upright patient. Radiology 1982; 144: 733-6.
11. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. N Engl J Med 2000; 342: 868-74.
12. Rivo Vázquez JE, Cañizares Carretero MA, García Fontán E, Albort Ventura J, Peñalver Pascual R. Cirugía del neumotórax espontáneo de repetición: ¿cuándo indicarla? Arch Bronconeumol 2004; 40 (6): 275-8.
13. Weissberg D, Refaely Y. Pneumothorax: Experience with 1,199 patients. Chest 2000; 117: 1279-85.
14. Rivas de Andrés JJ, Jiménez López FJ, López-Rodó LM, Pérez Trullén A, Torres Lanzas J. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. Arch Bronconeumol 2008; 44 (8): 437-48.

56

Paciente subsidiario de trasplante pulmonar. Manejo del enfermo trasplantado

F. Santos Luna, J. Redel Montero, J.M. Vaquero Barrios, M.J. Cobos Ceballos

PACIENTE SUBSIDIARIO DE TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar (TxP) está indicado en pacientes con enfermedad respiratoria terminal y expectativa de vida corta en los que han fracasado o no existen otras posibilidades de tratamiento eficaz[1-3]. Los candidatos han de estar bien informados acerca de las expectativas del trasplante, de sus posibilidades de éxito y de los riesgos que conlleva y han de mostrar una adecuada disposición y adherencia a los tratamientos[2]. La disyuntiva cantidad *vs.* calidad de vida es motivo de controversia en la comunidad científica dedicada al TxP. El objetivo debe contemplar la mejora de ambos aspectos, la supervivencia y la calidad de vida[4].

Indicaciones del trasplante pulmonar

Las indicaciones del TxP han variado a lo largo del tiempo, incrementándose conforme se gana experiencia. Teóricamente cualquier paciente con enfermedad respiratoria terminal podría ser candidato a TxP, pero en la práctica este tratamiento está sujeto a importantes limitaciones por su elevada mortalidad intrínseca, tanto inmediata, como a largo plazo. El TxP exige tratamiento inmunosupresor de por vida, con importantes efectos secundarios que, junto a infecciones y rechazo, limitan la supervivencia de los pacientes trasplantados[5]. Por ello, los candidatos habrán de estar libres de contraindicaciones y comorbilidades significativas y reunir las condiciones adecuadas para poder soportar el tratamiento con las suficientes garantías de éxito.

En la práctica, las indicaciones del TxP se resumen en unas cuantas entidades: enfisema, fibrosis quística, fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar, siendo el resto de indicaciones escasas o anecdóticas.

El trasplante habrá de plantearse cuando el paciente se encuentre en un punto evolutivo de su enfermedad en el cual el pronóstico vital se ve gravemente comprometido, con expectativas de supervivencia inferiores a las ofertadas por el trasplante[4,6]. No obstante, pese al deterioro clínico y funcional, ha de conservar un estado general, nutricional y psicológico, que le permita soportar el tiempo de espera, la cirugía del TxP y el curso postoperatorio con suficientes garantías de éxito[5]. Este momento es lo que se denomina "ventana de oportunidad del trasplante"[7]. Aunque no hay parámetros inequívocos, hay datos que nos ayudan a valorar, en las principales indicaciones del TxP, cuál es el momento óptimo para derivar a los pacientes al grupo de TxP y para considerar su inclusión en lista

de espera; momentos que no siempre han de ser coincidentes.

Derivación de candidatos al grupo de trasplante

En general, la remisión de un paciente para su valoración por el grupo de trasplante pulmonar ha de considerarse cuando la supervivencia previsible a los 2 ó 3 años sea inferior al 50%, cuando el deterioro funcional sea avanzado o cuando concurran ambas circunstancias[2,3]. El tiempo en lista de espera dependerá de los tiempos de espera habituales que maneja el grupo de trasplante y de la cantidad de pacientes en lista, así como de determinadas características del receptor, como la talla o el grupo sanguíneo. Los pacientes con fibrosis pulmonar, fibrosis quística o hipertensión pulmonar idiopática soportan peor los tiempos de espera largos y tienen tasas de mortalidad en lista de espera superiores a los que padecen enfisema o hipertensión pulmonar con síndrome de Eisenmenger[8].

Es aconsejable que la derivación sea precoz, pues así dará tiempo a completar el proceso de evaluación de candidatos y a corregir aspectos que pueden suponer aumento del riesgo para TxP (desnutrición, altas dosis de esteroides, etc.)[2,3].

Criterios específicos según la enfermedad de base

No existen estudios controlados que permitan asentar las recomendaciones para derivar a los pacientes a TxP. Las guías publicadas para la indicación y selección de candidatos se basan en estudios retrospectivos, en registros de pacientes y en opiniones de expertos.

La decisión de derivar a un paciente para TxP no debe basarse en un único criterio, pues no existen criterios únicos que determinen la mortalidad inmediata con el suficiente valor predictivo. Hay que tomar en consideración una diversidad de datos clínicos, como la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, la necesidad de oxigenoterapia, el deterioro nutricional, etc., y de datos funcionales, como la intensidad y ritmo de la pérdida funcional, evaluados por espirometrías, gasometrías, pruebas de esfuerzo, etc.[2].

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El envío para TxP de pacientes con EPOC habrá de considerarse cuando evidencian un deterioro progresivo pese al tratamiento óptimo incluyendo broncodilatadores, oxígeno y rehabilitación respiratoria. La estimación del momento adecuado para la derivación es complicada, ya que los pacientes con EPOC, pese a estar muy sintomáticos y limitados, pueden tener un pronóstico vital relativamente bueno, por lo que con frecuencia se plantea la necesidad de justificar el TxP principalmente con vistas a mejorar la calidad de vida[2,9].

La supervivencia sin el TxP disminuye conforme aumenta la edad y empeoran el deterioro funcional y el estado nutricional. Varios de estos factores son analizados por el índice BODE (*body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity index*), un sistema multidimensional de puntuación, de 0 a 10, que incluye el estado nutricional (índice de masa corporal), el grado de obstrucción (porcentaje del FEV1 respecto del teórico), el grado de disnea (escala de la disnea del *Medical Research Council* modificada) y la capacidad de ejercicio (prueba de caminar durante 6 minutos, P6MM)[10] (Tabla I). Un índice BODE > 7 se asocia a una mediana de supervivencia en torno a 3 años, menor de la que cabe esperar tras el TxP. Los pacientes con índice BODE entre 5 y 6 probablemente no se beneficien del trasplante en términos de supervivencia, pero habrá de considerarse su derivación al grupo de trasplante para su evaluación[2]. Los pacientes con FEV1 < 20% y DLCO < 20% o enfisema de distribución homogénea también tienen una mediana de supervivencia en torno a 3 años. Los ingresos hospitalarios por reagudización hipercápnica suponen un mal pronóstico, con supervivencia a los 2 años < 50%.

Fibrosis quística (FQ)

En los pacientes con FQ los aspectos relacionados con la colonización/infección crónica de las vías aéreas cobran un máximo interés, por el riesgo de infecciones tras el TxP. No obstante, actual-

Tabla I. Índice BODE (modificado de la referencia 10)

	Puntuación			
Variable	**0**	**1**	**2**	**3**
FEV1 (% del teórico)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distancia en la P6MM	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Disnea MRCM*	0-1	2	3	4
IMC	> 21	≤ 21		

FEV1: volumen espiratorio forzado en el 1er segundo; P6MM: prueba de caminar durante 6 minutos; Disnea MRCM: escala de la disnea del Medical Research Council *modificada; IMC: índice de masa corporal = peso (kg)/talla² (m).*

**Escala de la disnea MRCM*

Grado 0 Disnea sólo ante actividad física muy intensa
Grado 1 Disnea al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada
Grado 2 Disnea que le incapacita para andar al mismo paso que otras personas de la misma edad
Grado 3 Disnea que le obliga a parar antes de los 100 metros, pese a caminar a su paso y en terreno llano
Grado 4 Disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad cotidiana, como vestirse o que impide al paciente salir de su domicilio

mente no es posible identificar ninguna contraindicación absoluta basada en el tipo de microorganismo aislado o en su patrón de resistencias[2]. Hay estudios que demuestran que la mortalidad a medio plazo se incrementa significativamente en pacientes con FQ infectados por el complejo *Burkholderia cepacia*, en particular *Burkholderia cenocepacia* genomovar III, por lo que muchos centros trasplantadores actualmente rehúsan aceptar para el TxP a pacientes crónicamente infectados por este microorganismo[11].

Los pacientes con FQ están expuestos a sufrir una agudización grave que precise de ventilación mecánica (VM) en UCI. La cuestión de trasplantar o no en estas condiciones es tema de debate, ya que los resultados publicados son contradictorios. En general, el TxP en estas condiciones se considera de forma individualizada, si el paciente había sido previamente evaluado e incluido en lista de espera, siempre que no concurra ninguna otra disfunción orgánica significativa u otro factor excluyente.

Definir predictores de mortalidad en la FQ es difícil, ya que la naturaleza heterogénea y multisistémica de la enfermedad hace que la evolución y el pronóstico estén sometidos a una amplia variabilidad interindividual[2]. En la práctica, se debe considerar la derivación al grupo de trasplante cuando el FEV1 es < 30% del teórico o cuando se detecta un descenso rápido del mismo. En mujeres menores de 20 años que sufren un deterioro rápido, la derivación ha de ser también rápida, pues el pronóstico es particularmente malo[1,2]. La derivación también habrá de considerarse en pacientes que han precisado ingreso en UCI por exacerbación grave, en los que sufren neumotórax refractario/recurrente o hemoptisis grave no controlada con embolizaciones terapéuticas, independientemente del estado funcional previo. La decisión de incluir a un paciente en lista de espera de TxP habrá de basarse en una evaluación razonada de los indicadores de gravedad tales como el deterioro del FEV1, la existencia de insuficiencia respiratoria, de hipercapnia y de hipertensión pulmonar.

En pacientes con bronquiectasias por causas distintas a FQ no existen recomendaciones específicas. En general, se siguen las mismas que para la FQ.

Fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial no específica

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) o neumonía intersticial usual (NIU) es la más grave de las neumopatías intersticiales de origen desconocido. La mediana de supervivencia sin el TxP es de 2,5 a 3,5 años[2]. La rápida progresión de la enfermedad, la falta de tratamientos médicos con impacto positivo sobre la supervivencia y la alta mortali-

dad en lista de espera de TxP que sufren los pacientes con FPI indican que la derivación ha de ser precoz tras el diagnóstico[1,2,12].

El tipo histológico tiene implicación pronóstica; cambios histológicos de NIU identifican a los pacientes con peor pronóstico, mientras que alteraciones típicas de neumonía intersticial no específica (NINE) tienen mejor pronóstico, que empeora conforme avanza la fibrosis.

El deterioro funcional avanzado (FVC < 60%, DLCO < 40-50%) se asocia a una alta mortalidad. No obstante, pacientes con volúmenes pulmonares relativamente bien conservados pueden tener cifras de mortalidad similares a aquellos con peor función. Por ello, unas pruebas funcionales poco alteradas no justifican retrasar el envío del paciente al grupo de trasplante. El deterioro funcional acelerado, con descenso de FVC ≥ 10% en 6 meses y el descenso de la saturación arterial de oxígeno ($SatO_2$) por debajo del 88% durante la P6MM identifica a un subgrupo de pacientes con muy alto riesgo de mortalidad[2]. La intensidad de la fibrosis, estimada en la TACAR con un valor mayor de 2 en la escala de fibrosis, es decir, con panalización que afecta a más del 25% del lóbulo, se relaciona con reducción de la supervivencia.

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a las enfermedades del tejido conectivo puede mostrar gran variabilidad de presentación y evolución interindividual, por lo que cada caso habrá de ser considerado de forma individualizada. Ha de comprobarse que la enfermedad sistémica se encuentra en estado quiescente. Generalmente, la evidencia de vasculitis sistémica activa descarta la opción del trasplante.

Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un trastorno progresivo y grave inducido por un incremento en la resistencia vascular pulmonar que termina ocasionando la muerte por fracaso ventricular derecho.

La etiología de la HAP tiene implicación pronóstica. La HAP asociada a esclerodermia tiene peor pronóstico que la HAP idiopática (HAPI), mientras que los pacientes con HAP debida a cortocircuitos cardiacos congénitos tienen supervivencias prolongadas. En los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar y con hemangiomatosis capilar pulmonar el pronóstico es pésimo, por la falta de tratamiento médico específico.

Tabla II. Clases funcionales en pacientes con hipertensión pulmonar. Escala NYHA/OMS

I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física habitual no ocasiona disnea, cansancio, dolor torácico o presíncopes
II	Ligera limitación de la actividad física. El paciente se encuentra bien en reposo. La actividad física habitual le ocasiona disnea o cansancio, dolor torácico o presíncopes
III	Marcada limitación de la actividad física. El paciente se encuentra bien en reposo. Actividad inferior a la habitual le ocasiona disnea o cansancio, dolor torácico o presíncopes
IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin que se produzcan síntomas. La disnea y/o el cansancio pueden estar presentes en reposo y se acentúan con la mínima actividad física. Están presentes signos de insuficiencia cardiaca derecha y síncopes

El estado funcional evaluado mediante la clase funcional NYHA/OMS (Tabla II) y la capacidad de esfuerzo, evaluada principalmente por la P6MM, se correlacionan con la supervivencia en pacientes con HAPI. Los que se encuentran en clase funcional III o IV y los que caminan menos de 332 metros tienen mayor riesgo de muerte[2].

Datos del registro norteamericano de hipertensión pulmonar indican una supervivencia muy reducida en pacientes no tratados con índice cardiaco menor de 2 L/min/m^2, presión sistólica en arteria pulmonar igual o mayor de 85 mmHg y presión en aurícula derecha igual o mayor de 20 mmHg (mayor de 12 mmHg en estudios posteriores)[13].

En las últimas décadas, los avances en el tratamiento médico han mejorado notablemente el pronóstico de la HAPI. La supervivencia mejora en los pacientes tratados con epoprostenol intravenoso y probablemente ocurra igual con otros fár-

macos específicos como bosentán, treprostinil, sildenafilo, etc.[14]. Hasta la fecha no hay estudios que demuestren que los tratamientos combinados puedan mejorar el pronóstico en la HAP, si bien, la mayoría de los grupos apuran las opciones de terapia médica con combinación de dos o tres fármacos antes de considerar la opción del trasplante.

Otras enfermedades

Enfermedades como la sarcoidosis, la linfangioleiomiomatosis y la histiocitosis X son poco frecuentes. Dada la escasa experiencia acumulada y el curso crónico y variable de estas enfermedades, no existen indicadores precisos para derivar a los pacientes ni para indicar el TxP. La derivación al grupo de trasplante se considerará en pacientes con afectación funcional grave (clase funcional III o IV NYHA/OMS) y el trasplante cuando además estén presentes marcadores de mal pronóstico como hipoxemia o hipertensión pulmonar.

Trasplante pulmonar pediátrico

Las indicaciones del trasplante pulmonar pediátrico también han evolucionado, como en adultos. La FQ es la principal indicación en niños mayores de 10 años. En ellos, son válidos los criterios de derivación y trasplante anteriormente expuestos en adultos con FQ. En niños pequeños las indicaciones son heterogéneas (HAPI, enfermedades cardiacas o vasculares congénitas, anomalías del desarrollo pulmonar o de la adaptación a la vida extrauterina), por lo que no pueden establecerse indicaciones precisas[1,15].

Retrasplante pulmonar

No existen criterios definidos para indicar el retrasplante pulmonar. La indicación está limitada por la falta de donantes y por el alto grado de dificultad técnica que condiciona una alta mortalidad precoz. La opción se contempla en casos seleccionados de pacientes autónomos, ambulatorios, sin comorbilidad significativa y con deterioro funcional grave y progresivo debido al rechazo crónico de un TxP previo.

La Tabla III resume las guías para derivar a pacientes y para indicar el TxP en las distintas patologías, atendiendo a las diversas consideraciones pronósticas.

Tabla III. Guías para la derivación y la indicación de trasplante en las diversas enfermedades respiratorias (modificada de la referencia 2)

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- Guía para derivar a los pacientes
  - Índice BODE > 5
- Guía para indicar el trasplante
  - Índice BODE ≥ 7 o al menos uno de los siguientes:
    - Hospitalización previa por reagudización con hipercapnia ($PaCO_2$ > 50 mmHg)
    - Hipertensión pulmonar, cor pulmonale o ambos, pese a oxigenoterapia continua
    - FEV1 < 20% con DLCO < 20% o con enfisema de distribución homogénea

Fibrosis quística y otras causas de bronquiectasias

- Guías para derivar
  - FEV1 < 30% del teórico o en rápido descenso (en particular en mujeres jóvenes)
  - Exacerbación de la enfermedad respiratoria que requiera estancia en UCI
  - Incremento en la frecuencia de las exacerbaciones que requieren antibioterapia
  - Neumotórax refractario o recurrente
  - Hemoptisis recurrente que no se controla con embolizaciones terapéuticas
- Guías para indicar el trasplante
  - Insuficiencia respiratoria oxigenodependiente
  - Hipercapnia
  - Hipertensión pulmonar

.../...

Tabla III. *(Continuación)*

Fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial no específica
- Guías para derivar
  - Evidencia histológica o radiológica de NIU, independientemente del valor de la VC
  - Evidencia histológica de NINE en fase de fibrosis
- Guía para indicar el trasplante
  - Evidencia histológica o radiológica de NIU y alguno de los siguientes:
    - DLCO < 39% del predicho
    - Descenso ≥ 10% de la FVC a lo largo de 6 meses de seguimiento
    - Descenso de la $SatO_2$ por debajo del 88% durante la P6MM
    - Panalización en la TACAR torácica (puntuación > 2 en la escala de fibrosis)
  - Evidencia histológica de NINE y alguno de los siguientes:
    - DLCO < 35% del predicho
    - Descenso ≥ 10% de la FVC o > 15% de la DLCO en 6 meses de seguimiento

Hipertensión arterial pulmonar
- Guías para derivar
  - Clase funcional III o IV NYHA/OMS, independientemente del tratamiento en curso
  - Enfermedad rápidamente progresiva
- Guías para indicar el trasplante
  - Persistencia en clase funcional III o IV, a pesar del tratamiento médico máximo
  - Recorrido < 350 metros en la P6MM o en descenso
  - Falta de respuesta al tratamiento con epoprostenol i.v. o equivalente
  - IC < 2 L/min/m^2
  - PAD > 15 mmHg

Sarcoidosis
- Guía para derivar
  - Clase funcional NYHA III o IV
- Guías para indicar el trasplante
  - Limitación funcional (clase funcional NYHA III o IV) y cualquiera de los siguientes:
    - Hipoxemia en reposo
    - Hipertensión pulmonar
    - PAD > 15 mmHg

Otras enfermedades: linfangioleiomiomatosis, histiocitosis X
- Guía para derivar
  - Clase funcional NYHA III o IV
- Guías para indicar el trasplante
  - Grave deterioro en la función pulmonar y en la capacidad de ejercicio
  - Hipoxemia en reposo

Trasplante pulmonar pediátrico
- Guía para derivar
  - Enfermedad que no responde al tratamiento médico y quirúrgico máximo
  - Clase funcional NYHA III o IV
- Guía para trasplantar
  - Cianosis grave, fallo cardiaco derecho y bajo gasto cardiaco

$PaCO_2$: presión arterial de anhídrido carbónico; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono: UCI: unidad de cuidados intensivos; VC: capacidad vital; NIU: neumonía intersticial usual; NINE: neumonía intersticial no específica; FVC: capacidad vital forzada; $SatO_2$: saturación arterial de oxígeno; TACAR: tomografía axial computarizada, alta resolución; P6MM: prueba de caminar durante 6 minutos; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud; IC: índice cardiaco; PAD: presión de aurícula derecha.

Tabla IV. Contraindicaciones del trasplante pulmonar

Contraindicaciones absolutas

- Enfermedad neoplásica maligna con intervalo libre de enfermedad < 5 años, con excepción de carcinomas cutáneos epidermoides y de células basales
- Disfunción avanzada e intratable de cualquier otro órgano principal (corazón, hígado, riñón). En casos altamente seleccionados, puede ser considerado el trasplante combinado de pulmones y otros órganos (corazón, hígado, riñones)
- Infección extrapulmonar crónica incurable, incluyendo hepatitis crónica activa por virus B, hepatitis por virus C e infección por VIH
- Enfermedad neuromuscular progresiva
- Deformidad significativa de la caja torácica o de la columna vertebral
- Falta de adherencia al tratamiento demostrada o incapacidad para cumplir el tratamiento indicado, el seguimiento médico o ambos
- Condiciones psicológicas o psiquiátricas que supongan una incapacidad para cooperar y cumplir el tratamiento médico indicado
- Falta de soporte socio-familiar consistente
- Adicción activa o en tiempo < 6 meses a sustancias como alcohol, tabaco, narcóticos o tóxicos ilegales

Contraindicaciones relativas

- Edad > 65 años
- Situación clínica crítica o inestable (p. ej., estado de shock)
- Limitación funcional grave con escasas posibilidades de rehabilitación
- Colonización por bacterias multirresistentes o de alta virulencia, hongos o micobacterias
- Obesidad grave, definida por índice de masa corporal > 30 kg/m^2
- Osteoporosis grave o sintomática
- Necesidad de ventilación mecánica
- Otras condiciones médicas, como diabetes, hipertensión arterial, úlcera péptica o enfermedad por reflujo gastroesofágico

Contraindicaciones del trasplante pulmonar

El TxP es un procedimiento complejo con elevada morbilidad-mortalidad perioperatoria. El proceso de evaluación de candidatos deberá atender a la búsqueda de posibles comorbilidades y condiciones médicas o psicosociales que puedan repercutir negativamente sobre el riesgo del trasplante o sobre los resultados[1]. Las contraindicaciones absolutas hacen referencia a condiciones que contraindican formalmente el TxP, mientras que las relativas se erigen en factores de riesgo que, considerados de forma aislada, no suelen tener peso suficiente como para contraindicar el tratamiento pero, a medida que se van sumando, pueden agravar el riesgo del trasplante hasta hacerlo intolerable.

La Tabla IV resume las contraindicaciones absolutas y relativas que suelen ser consideradas en los candidatos a trasplante pulmonar.

MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO

Los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas y en los cuidados postoperatorios son la causa de que las complicaciones quirúrgicas del TxP hayan disminuido en la actualidad, aunque siguen siendo factores que determinan una importante morbimortalidad postoperatoria[16]. El paciente trasplantado requiere la toma de medicación inmunosupresora de por vida, que condiciona un riesgo elevado de infecciones, tumores y complicaciones metabólicas diversas. Analizamos las principales complicaciones del paciente trasplantado.

Complicaciones inmediatas

Disfunción primaria del injerto

También llamada daño de reperfusión o respuesta de reimplantación. Constituye la principal causa de morbimortalidad del postoperatorio inme-

diato[16]. Se debe fundamentalmente a la disfunción endotelial del injerto como consecuencia de la isquemia, tras la interrupción de la circulación en el donante y la reperfusión, una vez implantado en el receptor. También influye en su patogenia el trauma quirúrgico, la interrupción de la circulación linfática y la denervación pulmonar[17]. Su frecuencia ha disminuido debido a las mejores soluciones de preservación, la disminución de los tiempos de isquemia y la mejor selección y cuidado de los donantes.

Complicaciones de la vía aérea

Las complicaciones de la sutura bronquial comprenden la dehiscencia, la estenosis y la broncomalacia. Suponen el 10 a 20% de las complicaciones, aunque se asocian a una escasa mortalidad. La dehiscencia de la anastomosis es una complicación precoz, de las primeras semanas tras el TxP, mientras que el resto de complicaciones suelen instaurarse a partir del primer mes. En su patogénesis se han identificado diversos factores causales, como la isquemia bronquial, fallos en la técnica quirúrgica o en la preservación del injerto, tiempos de isquemia prolongados, rechazo e infecciones. Suelen diagnosticarse precozmente por una clínica florida junto a las técnicas de imagen y la fibrobroncoscopia (FB)[18]. Suelen responder a técnicas de broncoscopia intervencionista y rara vez precisan cirugía[19].

Rechazo agudo

Pese a la utilización de combinaciones de fármacos inmunosupresores, los episodios de rechazo agudo (RA) afectan a más del 50% de los pacientes trasplantados. Sin embargo, la pérdida inmediata de función debida a RA ocurre en menos del 10% de los pacientes[20]. El primer episodio de RA típicamente tiene lugar al final de la primera semana, siendo su incidencia mayor en la segunda y tercera semanas postrasplante. La presentación clínica es inespecífica, con disnea, febrícula y leucocitosis, asociada a nuevos infiltrados en la radiografía de tórax o progresión de los ya existentes. El diagnóstico diferencial con las infecciones es obligado. Aunque el diagnóstico del RA puede ser clínico apoyado por la respuesta favorable al tratamiento con bolos de esteroides, es de desear la confirmación anatomopatológica y gradación de la intensidad del mismo mediante biopsia transbronquial. En las muestras histológicas, es característica la presencia de infiltrados perivasculares linfocitarios. Hay que tener en cuenta siempre que la infección puede predisponer al rechazo, el tratamiento del rechazo a la infección y que ambos pueden coexistir simultáneamente. El tratamiento se basa en bolos de metilprednisolona, seguido de una pauta de reducción de corticoides orales y optimizar el resto del tratamiento inmunosupresor. En caso de rechazo agudo refractario y/o recurrente hay que valorar cambios en el régimen inmunosupresor[21].

Otras complicaciones precoces[22]

Las complicaciones pleurales son frecuentes en el postoperatorio inmediato y pueden influir en la pérdida de función del injerto y en la morbimortalidad del paciente.

Diversas complicaciones neurológicas pueden estar presentes en pacientes trasplantados. La parálisis parcial del nervio ciático poplíteo externo suele ocurrir en pacientes desnutridos, con escaso panículo adiposo, por compresión neural durante el acto quirúrgico. Las lesiones del nervio frénico, paresias y parálisis, durante la cirugía dificultan la mecánica ventilatoria y pueden condicionar tiempos de ventilación mecánica prolongados. La lesión del vago se ha implicado en la patogenia de la gastroparesia postrasplante.

Complicaciones tardías

Infecciones

Las infecciones juegan un papel destacado en la mortalidad precoz y la tardía tras el TxP[23]. Las infecciones bacterianas son las causantes de más de la mitad de las muertes debidas a infección. La neumonía bacteriana y la neumonitis por CMV son las entidades más relevantes por su elevada morbimortalidad. Las infecciones pueden ser transmitidas desde el órgano implantado o adquiridas *de novo*, por extensión desde vías respiratorias superiores o desde el pulmón nativo remanente. Son

factores favorecedores el obligado ambiente de inmunosupresión, la pérdida del reflejo tusígeno y de la función mucociliar, la lesión de la vía aérea por el daño de isquemia-reperfusión, la interrupción del drenaje linfático, la contaminación bacteriana del injerto y el contacto permanente del pulmón con el exterior.

Infecciones bacterianas

Son más comunes en el periodo postrasplante precoz y vuelven a cobrar interés en periodos más avanzados del seguimiento, una vez desarrollado el rechazo crónico. En series históricas se hablaba de una prevalencia de hasta el 35%, que en la actualidad se ha reducido hasta el 10%. La prevención de las infecciones se basa en el tratamiento antibiótico empírico o sobre la base de aislamientos previos. Se considera como patógeno potencial a todo agente infeccioso aislado en los primeros días postrasplante[24]. El diagnóstico de neumonía y bronquitis aguda sigue los criterios habituales. Los microorganismos más comúnmente aislados son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Staphylococcus aureus*. El tratamiento de la infección bacteriana se basa en los cultivos y antibiogramas de las secreciones bronquiales, pero, dado que los resultados de los cultivos suelen demorarse, el tratamiento antibiótico inicial habrá de ser empírico, en base al conocimiento de la flora habitual del hospital, resistencias microbiológicas y la prevalencia de los distintos patógenos según la enfermedad de base. Por norma, el tratamiento antibiótico debe incluir fármacos activos frente a *Pseudomonas* sp y *Staphylococcus aureus*.

Infecciones virales

La más importante es la infección por citomegalovirus (CMV). Su incidencia, junto con las bacterias oportunistas, es más alta en los primeros seis meses postrasplante[24]. El origen del CMV puede proceder de un donante seropositivo, por transfusiones de sangre o hemoderivados, por la reactivación del virus en un receptor previamente infectado o tratarse de una infección adquirida *de novo*[25]. La infección por CMV se basa en la detección del virus en un paciente asintomático. La enfermedad por CMV, por el contrario, implica además la existencia de un cuadro clínico compatible (síndrome pseudogripal, trastornos hematológicos, como leucopenia y trombopenia, gastroenterocolitis, hepatitis, coriorretinitis, etc.) o cambios histológicos característicos[26]. La infección por CMV induce un estado de inmunodepresión frente a otros microorganismos, haciendo más proclives a los pacientes a adquirir infecciones graves por patógenos oportunistas. La neumonitis por CMV se ha implicado con el desarrollo de un síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) como expresión clínica del rechazo crónico del injerto. La profilaxis antiviral y la terapia anticipada con fármacos antivirales eficaces (ganciclovir/valganciclovir) han reducido la morbimortalidad por CMV.

Infecciones fúngicas

El aislamiento de especies de *Candida* y *Aspergillus* no es infrecuente tras el TxP. Los hongos del género *Candida* son los más frecuentemente aislados como microorganismos colonizadores de las vías respiratorias superiores y digestivas. Para la profilaxis digestiva se utiliza nistatina en solución oral[23]. Los hongos del género *Aspergillus*, en particular *Aspergillus fumigatus*, pueden ser responsables de infecciones asociadas a una alta prevalencia y mortalidad. El espectro clínico varía desde infecciones locales hasta formas angioinvasivas o diseminadas. El diagnóstico de presunción se establece en base a un cuadro clínico-radiológico-endoscópico compatible y el aislamiento del hongo en especímenes biológicos. La profilaxis antifúngica, ya sea oral con derivados imidazolínicos o tópica con aerosoles de anfotericina[27], se han demostrado muy eficaces.

La infección por *Pneumocistis jiroveci* ha sido virtualmente eliminada desde que se realiza profilaxis universal con trimetoprim-sulfametoxazol, el cual tiene además efecto preventivo frente a otros microorganismos, como *Toxoplasma*, *Nocardia* y *Listeria*.

Complicaciones no infecciosas

Neoplasias

Además de la predisposición a las infecciones, los fármacos inmunosupresores se relacionan con el desarrollo de enfermedades malignas. La inci-

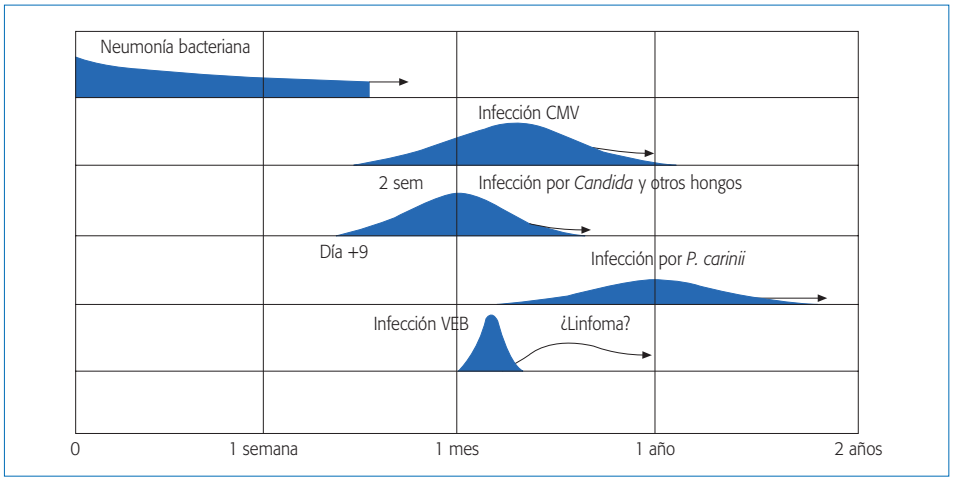

Figura 1. Cronología de las complicaciones infecciosas.

dencia de tumores en pacientes trasplantados es de 20 a 30 veces superior a la población general.

Enfermedades linfoproliferativas

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) se relaciona con los efectos de la inmunosupresión y con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). Este agente, cuando se adquiere *de novo* tras el trasplante, induce proliferación clonal linfocítica, que puede abocar al desarrollo de una variedad de procesos que van desde la neumonitis intersticial hasta el linfoma diseminado. Por lo general, se desarrolla en el primer año postrasplante y afecta al 6% de los trasplantados de pulmón. Suele afectar al injerto pulmonar en forma de nódulos, masas o infiltrados generalmente asintomáticos. También pueden aparecer fuera del órgano trasplantado, siendo en este caso el SNC el lugar de presentación más común[28]. A veces se presenta como enfermedad diseminada. La ELPT supone un empeoramiento pronóstico. La supervivencia de los pacientes que desarrollan ELPT tras el TxP es del 50% al año y 19% a los dos años. El diagnóstico se sospecha por la presentación clínico-radiológica y el momento de aparición tras el TxP en un receptor previamente seronegativo para el VEB. La biopsia del órgano o territorio afectado confirma el diagnóstico. El tratamiento de la ELPT se sustenta en la reducción de la inmunosupresión, la utilización de fármacos antivirales, inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia convencional y cirugía de exéresis de las lesiones residuales.

Neoplasias no linfoproliferativas

Entre las más prevalentes se incluyen los carcinomas cutáneos epidermoides y basocelulares, melanomas, carcinomas de vulva, cuello uterino y periné y sarcoma de Kaposi. Los carcinomas cutáneos son los más frecuentes y suelen asentar en cabeza y cuello. La exposición solar es un factor de primera magnitud en su aparición. Aunque acarrean problemas estéticos, no suelen ser invasivos ni metastatizar.

Rechazo crónico

El rechazo crónico sigue siendo la principal causa de morbimortalidad a largo plazo tras el TxP[16]. Suele manifestarse en forma de obstrucción de las vías aéreas, que se inicia a nivel de las vías finas (bronquiolitis obliterante) (BO) y acaba por afectar a la totalidad del sistema bronquial, con desarrollo de bronquiectasias. Raramente se presenta antes del tercer mes postrasplante, alcanzando su máxima incidencia durante los dos primeros años, si bien el riesgo persiste indefinidamente. No se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos que llevan al desarrollo de una BO. En la práctica se habla de SBO cuando el paciente desarrolla un deterioro funcional progresivo con patrón obstructivo e

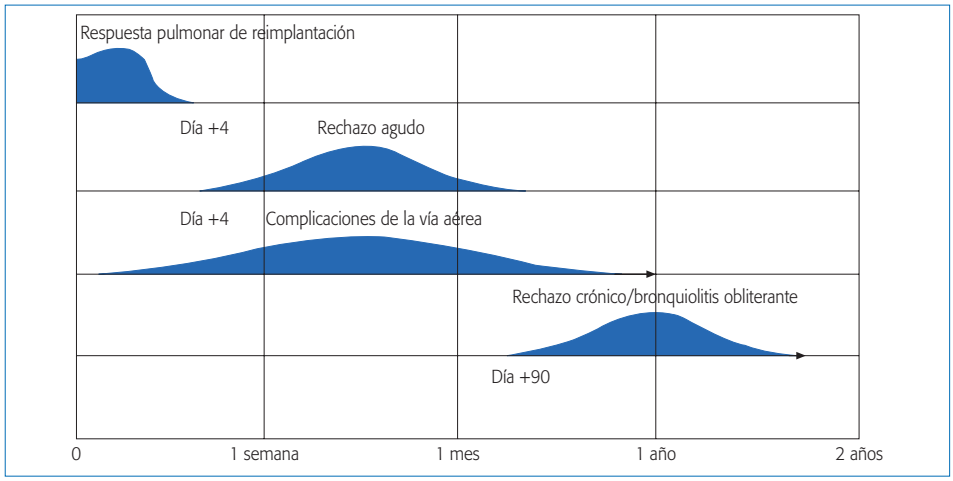

Figura 2. Cronología de las complicaciones no infecciosas.

hiperinflación pulmonar, habiéndose descartado otras causas de obstrucción, sin que sea necesaria la demostración histológica de BO[29]. El tratamiento del rechazo crónico establecido es difícil ya que la respuesta no siempre se consigue y, aunque pueda frenar el deterioro funcional, éste no suele ser reversible. Existen diversas estrategias de tratamiento, como la corticoterapia a altas dosis, terapia citolítica, cambios de la inmunosupresión[30] y fármacos inmunomoduladores (estatinas, macrólidos, etc.).

Complicaciones metabólicas

Pueden ser múltiples, con impacto pronóstico en la morbimortalidad. Incluyen fundamentalmente la hipertensión arterial, diabetes, osteoporosis, insuficiencia renal e hiperlipidemia. Se deben fundamentalmente al uso de la medicación inmunosupresora y son responsables del 10% de las complicaciones tardías del TxP[22].

Las Figuras 1 y 2 resumen la cronología de las complicaciones del paciente trasplantado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 703-9.
2. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update–A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 745-55.
3. Glanville AR, Estenne M. Indications, patient selection and timing for referral for lung transplantation. Eur Respir J 2003; 22: 845-52.
4. Nathan SD. Lung transplantation. Disease-specific considerations for referral. Chest 2005; 127: 1006-16.
5. Merlo CA, Orens JB. Selection of candidates for lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2007; 12: 479-84.
6. Santos Luna F, Lama Martínez R. Trasplante pulmonar. Criterios de selección y evaluación de candidatos. Neumosur 2000; 12: 120-30.
7. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation 1999; 340: 1081-91.
8. Studer SM, Levy RD, McNeil K, Orens JB. Lung transplantation outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. Eur Respir J 2004; 24: 674-85.
9. Martínez FJ, Kotloff R. Prognostication in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: implications for lung transplantation. Semin Respir Crit Care Med 2001; 22: 489-98.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in Chronic Obstructive pulmonary Disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.
11. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic

fibrosis colonized with Burkholderia cepacia complex: results from two French centres. Thorax 2008; 63: 732-7.

12. Martínez FJ, Safrin S, Weycker D et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med 2005; 142: 963-7.
13. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343-9.
14. Benedict N, Seybert A, Mathier MA. Evidence-Based Pharmacologic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Clin Therap 2007; 29: 2134-53.
15. Mallory GB, Spray TL. Paediatric lung transplantation. Eur Respir J 2004; 24: 839-45.
16. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourht official adult lung and heart-lung transplant report-2007. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 782-95.
17. Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. Chest Surg Clin N Am 2003; 13: 433-62.
18. Álvarez A, Algar J, Santos F et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. Eur J Cardiothoracic Sur 2001; 19: 381-7.
19. Redel-Montero J, Cosano-Povedano A, Muñoz-Cabrera L et al. Endoscopic treatment of main airway disruption. J Bronchol 2005; 12: 25-7.
20. Borro JM, de la Torre M. Complicaciones del trasplante pulmonar. En: Parrilla P, Ramírez P, Ríos A, coords. Manual sobre donación y trasplante de órganos. 1ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2008. p. 415-22.
21. Lama Martínez R, Santos Luna F, Vaquero Barrios JM. Trasplante pulmonar. En: Soto Campos JG, coord. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p. 623-41.
22. Vaquero Barrios JM, Lama Martínez R, Santos Luna F. Complicaciones no pulmonares en el paciente trasplantado de pulmón. En: Pérez Bernal JB, coord. Actualizaciones en trasplantes. 7ª ed. Sevilla: Egea Impresores; 2006. p. 479-88.
23. Salvatierra A y Grupo de Trasplante Pulmonar Reina Sofía de Córdoba. Trasplante pulmonar en España. Arch Bronconeumol 2004; 40 (Supl 6): 41-8.
24. Varela A, Álvarez A, Román A, Usseti P, Zurbano F; Grupo de Trabajo de la SEPAR. Guía SEPAR en Trasplante Pulmonar. Arch Bronconeumol 2001; 37: 307-15.
25. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP et al. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1017-23.
26. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. Am J Transplant 2004; 4: 1219-26.
27. Monforte V, Román A, Gabalda J et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infections in lung transplantation: study of risk factors. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 1274-81.
28. Preiksaitis JK, Keay S. Diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferation disorder in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 38-46.
29. Yousem S. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnosis criteria. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 297-310.
30. Lama R, Santos F, Algar FJ, Álvarez A, Baamonde C. Lung transplants with tacrolimus and mycophenolate mofetil: a review. Transplant Proc 2003; 35: 968-73.

Índice de materias

A

AccuProbe 560
Acenocumarol 465
Acetato de megestrol 638
Aciclovir 529
Ácido paraaminosalicílico 547
Acinetobacter 512, 529, 683
Acitromicina 338
ADA 20, 299
Adenosín trifosfato 89
Adenosindesaminasa 299
Adrenalina 371
Adrenomedulina 489
Agonistas beta-2 357
Agudización asmática 367
Alfa-1-antitripsina 328
Alveolitis alérgica extrínseca 576
Ambrisextan 495
Amikacina 507, 516, 547, 565
Amiloidosis 608
Amoxi/clavulánico 338, 506, 507
Amoxicilina 507
Anestesia tópica 119
Anfotericina B 527, 529, 574
AngioTC 55, 477
Antagonistas de la endotelina-1 410
Anti-IgE 292
Antibióticos por vía inhalada 606
Anticolinérgicos 325, 326, 357, 371
Anticuerpos
- ANA 17
- ANCA 18
- anticardiolipina 18
- anticentrómero 18
- anticitoplasma de neutrófilos 18
- antiDNA 17
- antiesclerodermia 18
- antiMBG 18
- antimembrana basal glomerular 18
- antinucleares 17
- antiRNP 18
- antirribonucleoproteína 18
- antisíndrome de Sjögren 18
- antiSmith 18
- frente a antígenos nucleares extraíbles 18

Antidepresivos 641
Antígeno
- carcinoembrionario 21
- del carcinoma de células escamosas 21
- polipeptídico tisular 21

Antihistamínicos 288, 289
Antileucotrienos 371
AQLQ 109
Argatrobán 484
Arteriografía
- bronquial 250
- pulmonar 477

Artritis reumatoide 427
Asma 111, 164, 219, 264, 280, 355, 395
de control difícil 360
de riesgo vital 367
difícil de tratar 355
Aspergillus 529
fumigatus 524, 571, 683
Aspergiloma 571
Aspergilosis
broncopulmonar alérgica 589
broncopulmonar alérgica (ABPA) 575
crónica necrotizante 572
inmunoalérgicas 575
invasiva 572
pulmonar 523, 571
semiinvasiva 572
Asthma Quality of Life Questionnaire 109
Atelectasia 28, 29
Autoanticuerpos 17
Azitromicina 507, 530
Aztreonam 506, 507

B

Baclofeno 641
BACTEC 460 TB 560
Beclometasona 356
Bemiparina 465
Beraprost 495
Beta-agonistas 325, 326
Beta-glucano 22
Bevacizumab 625, 628
Biopsia
bronquial 121
pleural 301
transbronquial 117, 121
Booster 542
Bosentan 495
Braquiterapia endobronquial 140
Brittle asthma 376
Bromuro de ipratropio 290, 325
Broncoaspirado 121
Broncodilatación, test 78
Broncodilatadores 337, 370
Broncograma aéreo 236
Broncoscopia 115, 248
con autofluorescencia 124
intervencionista 129
Broncoscopio rígido 115
Bronquiectasias 44, 112, 164, 595
Bronquiolitis 439
aguda 444
celular 441
constrictiva 440, 445
folicular 441
obliterante 445, 684
respiratoria 441, 444
asociada a enfermedad pulmonar intersticial 412, 447
Bronquitis eosinofílica 280
Budesónida 325, 355, 356
Bulky 625, 626
Buprenorfina 640
Bupropión 349
Burkholderia cepacia 585, 604, 677

C

CA 125 21, 22
Calidad de vida 105, 205
cuestionarios específicos 108
cuestionarios genéricos 107
relacionada con la salud 105
cANCAs 18
Cáncer de pulmón 220, 611, 623, 635
Candida albicans 523, 529
Candidiasis broncopulmonar 577
Capacidad vital forzada 75
Capreomicina 547
Carbamacepina 641
Carboplatino 625, 653
Carcinoma
adenoide quístico 319
broncogénico 60
bronquioloalveolar 33
colorrectal 660
de cabeza y cuello 661
de células escamosas 319
de mama 660
renal 660
urotelial 660

Caspofungina 529, 574
CEA 22
Cefditorén 338, 507
Cefepima 338, 507, 516, 527
Cefotaxima 506, 507, 516
Ceftazidima 516
Ceftriaxona 506, 507, 516
Cepillado bronquial 122
Cepillo telescopado ocluido 122
Cetuximab 629
Chlamydia pneumoniae 500
Churg-Strauss, granulomatosis 433
Ciclofosfamida 653
Cicloserina 547
Cinitapride 638
Ciprofloxacino 338, 507, 516, 527, 547, 565
Cisapride 638
Cisplatino 625, 653
Citomegalovirus 683
Citoplásmico 18
Claritromicina 507, 530, 547, 565
Clindamicina 507
Clonacepam 641
Codeína 639
Consumo de oxígeno 94
Contusión pulmonar 36
Corticoides inhalados 326
Cotrimoxazol 528, 529
Crioterapia 138
Criptococosis 577
Cromolín sódico 290
Cryptococcus neoformans 530
Cuestionarios
  específicos (calidad de vida) 108
  genéricos (calidad de vida) 107
CURB65, escala 505
Current Contents 3, 5
CVRS 105
CYFRA 21, 22

D

Dalteparina 465
Déficit de α1-antitripsina 218
Derrame pleural 49, 66, 295
  recidivante 303
Dexametasona 638
Diafragma 27
Diclofenaco 639
Difusión, pruebas 84
Dihidrocodeína 639
Dímero-D 13, 473
Disección aórtica 269
Disnea 253, 256
  escalas de medición 262
Distrés respiratorio 33
Docetaxel 625, 630
Dolor
  esofágico 270
  funcional 271
  pericárdico 268
  pleurítico 269
  psicógeno 271
  torácico 267
  tromboembólico 270
Doxiciclina 530
Doxorrubicina 653

E

EAP 169
ECA 16
Ecografía 63
  de miembros inferiores 69
  endobronquial 68
  torácica 297
Edema pulmonar 31, 37, 169
Elasticidad y distensibilidad 83
Embase 3, 5
Empiema 303
ENAs 18
Endoprótesis traqueobronquiales 142
Endotelina-1 488
Enfermedad
  intersticiales 403
  mixta del tejido conectivo 431
  pulmonar
    obstructiva crónica 169, 321
    ocupacional 451
  restrictivas 169
  tromboembólica venosa 461

Enfisema 44
Enolasa neuronal específica 21
Enoxaparina 465
Entrenamiento 160
Entrez 4
Enzima convertidora de la angiotensina 16
Eosinofilias pulmonares 415, 419
Epinefrina 371
Epirrubicina 653
EPOC 110, 179, 263, 280, 321, 333, 395
Epoprostenol 493
Epworth, escala 306
Equinocandina 529
Erlotinib 629
ERS School 6
Ertapenem 507
Escala
  CURB65 504
  de Borg 99
  de Epworth 306
  de Fine 503, 504
  de medición de disnea 262
Esclerosis sistémica progresiva 430
Espirometría 73, 322
Estenosis
  traqueales 316
  traqueobronquiales benignas 131
Estreptomicina 547, 548, 565
Etambutol 530, 538, 547, 548, 565
Etionamida 547, 565
Etopósido 625
Evaluación preoperatoria 199
Excesiva somnolencia diurna 305
Exón 214
Exudados 302

F

Fenobarbital 647
Fenotipos asmáticos 379
Fentanilo 640
Fibras musculares 91
Fibrobroncoscopia 238
Fibrobroncoscopio 116
  flexible 115
Fibrosis
  quística 112, 164, 217, 562, 676
  pulmonar 41, 164, 403
Fine, escala (PSI) 503
Fístula traqueoesofágica 318
Flucitosina 530, 574
Fluconazol 530, 574
Flujo espiratorio máximo 76
  entre el 25% y el 75% 76
  oronasal 194
  pico 76
Fluticasona 325, 356
Fondaparinux 464, 465
Formoterol 325, 356
FTE 318

G

Gabapentina 641
Galactomanano 21
Gammagrafía pulmonar 475
Ganciclovir 528, 683
Gasometría arterial 11, 229
Gefitinib 629
Gencitabina 625
Genes
  mutadores 221
  supresores 221
Gentamicina 516
Glucocorticoides intranasales 287
Glucolisis anaeróbica 90
Goteo nasal posterior 275, 279
Gram 502
Granulomatosis
  de Churg-Strauss 433
  de Wegener 432
  sarcoidea necrotizante 434

H

Haemophilus influenzae 334, 500, 516, 522, 528, 529, 585, 604
Helio/oxígeno 371
Heliox 371

Hemoneumotórax 672
Hemoptisis 243, 246, 589
leve 249
masiva o amenazante 249
moderada 249
Hemorragia pulmonar 32
Hemotórax 300, 303
Heparina
de bajo peso molecular 463
no fraccionada 463
Hilios pulmonares 45
Hiperclaridad pulmonar 43
Hipertensión pulmonar 165, 487, 678
Hipoventilación alveolar 227
Histiocitosis X 415, 423

I

IAVANTE 6
Ibuprofeno 639
Ifosfamida 653
IGRAs (*Interferon Gamma Release Assays*) 538
Iloprost inhalado 495
Imipenem 338, 507, 527
Incapacidad laboral 102
Índice Médico Español 3, 5
Indometacina 639
INF-γ 410
Infarto pulmonar 35
Infección latente tuberculosa 533, 536
Inhibidores de la fosfodiesterasa V 495
Inmunoterapia 655
inhalada 661
sublingual 292
Insuficiencia respiratoria aguda 225
hipercápnica 168, 226
hipoxémica 168, 225
hipercápnica 226
hipoxémica 226
Interferón gamma 20, 299, 655
1b 410
Interleukina 2 661
Isoniacida 530, 537, 547, 548, 565
Itraconazol 529, 574

K

Kanamicina 547
Ketoconazol 574
Ketoprofeno 639
Ketorolaco 639

L

Lacticodeshidrogenasa 298
Lamotrigina 641
Láser
bronquial 133
CO2 134
diodo 134
Lavado broncoalveolar 122
LDH 298
Legionella pneumophila 500, 522
Levofloxacino 338, 506, 507, 516, 547
Levomepromazina 647
Linezolid 507, 516, 529
Linfadenectomía completa 620
Linfangioleiomiomatosis 415, 424
Linfangitis carcinomatosa 38
Linfoma 33, 35, 60
Lisozima 299
Listeria 683
Lobectomía 619
Loeffler, síndrome 36
Lupus eritematoso sistémico 429

M

Marcadores tumorales 20
Máxima ventilación voluntaria 86
Mecanorreceptores 255
Mediastino 26, 45, 46
Medline 3, 4
MedlinePlus 5
Melanoma 660
Meropenem 338, 507, 527
MeSH 4

Metamizol 639
Metilfenidato 310, 641
Metoclopramida 638
Micobacterial Growth Indicator Tube 560
Micobacterias 523, 524
ambientales 555, 559
de crecimiento
lento 568
rápido 562, 568
Micosis pulmonares 555
Microlitiasis alveolar 415, 422
Microorganismos potencialmente patógenos 601
Midazolam 641, 646
Middlebrook 7H9 560
Mitomicina 653
Modafinil 311
Modo ventilatorio 171, 183
Montelukast 290
Moraxella catarrhalis 334
Morfina 640
Moxifloxacino 338, 506, 507, 547, 565
Mucolíticos 327
Mucormicosis pulmonar 577
Mutaciones 211
Mycobacterium
abscessus 568
avium complex 524, 530, 555, 556, 567
chelonae 568
fortuitum 530, 568
kansasii 524, 555, 556, 565
malmoense 555, 568
marinum 555, 568
scrofulaceum 555
tuberculosis 524, 530
Mycoplasma pneumoniae 500

N

Nadroparina 465
Naproxeno 639
Narcolepsia-cataplejía 309
Nd:YAG 134
Nd:YAP 134
Neumomediastino 46
Neumonectomía 619
Neumonía 32, 35
asociada a ventilación mecánica 511
eosinófila
aguda 421
crónica 420
intersticial
aguda 412
descamativa 412
linfocítica 413
no específica (NINE) 410
nosocomial 511
organizada criptogénica o idiopática 411, 448
Neumonitis
lúpica aguda 429
por hipersensibilidad 434, 563
Neumopericardio 46
Neumotórax 50, 589, 665
a tensión o hipertensivo 672
catamenial 666
NINE 410
Nocardia asteroides 524, 529, 683
Nódulo
pulmonar 233
múltiple 42
solitario 42, 54, 59
necrobiótico (reumatoide) 427
NSE 22

O

Ofloxacino 538, 547
Omalizumab 357
Osteosarcoma 659
Oxazolindinonas 529
Oxibato sódico 311
Oxicodona 640
Óxido nítrico 488, 496
Oxigenoterapia 231, 328, 370
Oximetría 187, 196

P

PAAF 238
Paclitaxel 625

Pamidronato 641
Panbronquiolitis difusa 441, 446
pANCAs 18
Papilomas 319
Paracetamol 639
Patrón alveolar 29
PCR 16
PCT 16
PDA 8
Peak flow 376
Pemetrexed 625, 630
Pentamidina 530
Perinuclear 18
PET 57, 237
Pioneumotórax 672
PIOPED 476
Piperacilina/tazobactam 338, 507, 516, 527
Piracinamida 530
Pirazinamida 538, 547, 548
Pirfenidona 410
Pirimitamina 530
Plasma de argón 137
Pletismografía corporal 80
Pleura 27, 49
Pleurodesis 150
Pneumocystis jiroveci 523, 529, 683
Poliangitis microscópica 433
Poligrafía 187
  respiratoria 193
Polimiositis-dermatopolimiositis 430
Polimorfismos 211
Polisomnografía 187, 188
Pregabalina 641
Premedicación 118
Presiones musculares 86
Prick test 286
Primoinfección TBC 544
proBNP 15
Procalcitonina 16
Producción de carbónico 94
Propofol 647
Prostaciclina 488
Prostaglandinas 493
Proteína C reactiva 16
Protionamida 547
Protooncogenes 220
Prueba
  de lanzadera 100
  de los 6 minutos 99
  de marcha 99
Pseudomonas aeruginosa 334, 512, 522, 528, 529, 604, 683
Pseudoquilotórax 300
PubMed 4, 5
Pulmón
  en panal 39
  metastásico 657
Pulsioximetría 12, 229
Punción-aspiración
  con aguja fina 238
  transbronquial 124

Q

QuantiFERON 539, 543
Quilotórax 300, 303
Quimioprofilaxis 535
Quimiorreceptores 255

R

Radiología de tórax 23
Radioterapia 653
  pulmonar 661
Rechazo
  agudo 682
  crónico 684
Reducción gradual de la ingesta de nicotina y alquitrán (RGINA) 352
Reflujo gastroesofágico 279
Rehabilitación respiratoria 155, 163, 328, 607
Resistencias pulmonares 82
Resonancia magnética 55, 477
Respiradores 172, 181
Retrasplante pulmonar 679
RGINA (reducción gradual de la ingesta de nicotina y alquitrán) 352
Rhodococcus equi 522, 528
Rifabutina 530, 547, 565
Rifampicina 530, 537, 538, 547, 548, 565, 574

Rifapentina 547
Rinitis
alérgica 283, 287
atrófica 284
gestacional 284
medicamentosa 284
mixta 284
no alérgica 283
ocupacional 284

S

SAHS 112
Salbutamol 325
Salmeterol 325
Sarcoidosis 33, 34, 41, 415
Sarcomas 660
Saturación de oxígeno 196
SDRA 33, 169
Sedación 118
Segmentectomía 619
SEPAR 6
SEPTICHECK 560
Serotonina 489
Shunt 228
Sildenafilo 410, 495
Simpatectomía 152
Síndrome
de apnea-hipopnea durante el sueño 112
de distrés respiratorio del adulto 169
de Loeffler 36
de Löffler 420
de piernas inquietas 309
de Sjögren 430
del cilio inmóvil 219
hipereosinofílico idiopático 421
paraneoplásicos 613
Sixtasentan 495
Sjögren, síndrome 430
Sm 18
Staphylococcus aureus 500, 516, 585, 604, 683
Stenotrophomonas maltophilia 585, 604, 683
Stents 142
Streptococcus pneumoniae 334, 500, 516, 528, 529
Sulfadiacina 530
Sulfametoxazol 565
Sulfato de magnesio 371
Sulfonamidas 530

T

T-SPOT.TB 539, 543
Tabaquismo 345
TC helicoidal 53
TCAR 55
Telemedicina 3, 7
Telitromicina 338
Teofilinas 327, 357, 371
Teprostinil 495
Terapia fotodinámica 141, 655
Terapia sustitutiva con nicotina (TSN) 347
Terbutalina 325
Test
cutáneos 286
de broncodilatación 78
de latencia múltiple del sueño 307
de OSLER 308
Tinción de Gram 502
Tinzaparina 465
Tiotropio 325
TLMS 307
TNM 616
Tobramicina 507, 516
Tomografía
axial computarizada 53, 248
por emisión de positrones 57, 237
Topotecan 625
Toracentesis 297
Toracoscopia 147, 148, 149, 301
Tos crónica 111, 275
Toxoplasma gondii 530, 683
TPA 22
Tramadol 639
Traqueomalacia 315
Trasplante pulmonar 608, 675
Trasudados 302
Tratamiento nutricional 607
Trombosis venosa profunda 14
Tromboxano A2 488

Tuberculina 534, 545
Tuberculosis 33, 36, 533, 541
  miliar 545
Tumores
  de células germinales 661
  mesenquimales 319
  neuroendocrinos (carcinoides) 319

U

Ultrasonografía endobronquial 116
Umbral anaeróbico o láctico 94
Urinotórax 300

V

Vacunación antineumocócica 509
Vacunas 327, 608
Valganciclovir 683
Válvulas endobronquiales 145
Vancomicina 507, 516
Vareniclina 350
Vasculitis 432
Ventilación mecánica no invasiva 167, 231
Videobroncoscopios 116
Vinorelbina 625
Volumen espiratorio máximo espirado en el primer segundo 75
Voriconazol 527, 529, 574

W

Warfarina 465
Wegener, granulomatosis 432

Z

Zoledronato 641