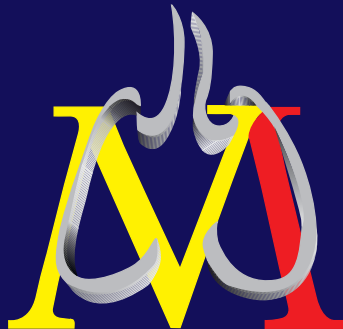


Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN XVII / 2011

**Patología respiratoria
en las enfermedades
sistémicas**

**EVA MAÑAS BAENA
CARLOS JOSÉ ÁLVAREZ MARTÍNEZ**



Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN XVII / 2011

**PATOLOGÍA RESPIRATORIA
EN LAS ENFERMEDADES
SISTÉMICAS**

Eva Mañas Baena
Carlos José Álvarez Martínez



“La información contenida en este documento no debe considerarse como recomendación de uso de los productos farmacéuticos y sus indicaciones. Por favor, antes de prescribir cualquier medicamento, consulte la Ficha Técnica vigente”

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo 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.

© NEUMOMADRID. C/ CEA BERMÚDEZ 46-1 derecha. 28003 Madrid

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

ISBN: 978-84-8473-977-7

Depósito Legal: M-40539-2011

Monografías de la Sociedad Madrileña
de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN XVII / 2011

**PATOLOGÍA RESPIRATORIA
EN LAS ENFERMEDADES
SISTÉMICAS**

**Eva Mañas Baena
Carlos José Álvarez Martínez**

Junta Directiva

Presidente: Dr. José M. Rodríguez González-Moro
Vicepresidente: Dr. Francisco Javier García Pérez
Vicepresidente Neumólogo: Dr. Javier Flandes Aldeyturriaga
Vicepresidente Cirujano Torácico: Dra. Ana M^a Gómez Martínez
Secretaria: Dra. Belén López-Muñiz Ballesteros
Tesorero: Dr. Sergio Alcolea Batres
Vocal Congresos: Dra. M^a Jesús Rodríguez Nieto
Vocal Científico: Dra. Dolores Álvaro Álvarez
Vocal Grupos de Trabajo: Dr. Luis Gómez Lozano
Vocal Pediatría: Dra. M^a Carmen Luna Paredes
Vocal M.I.R.: Ana María González Salazar
Expresidente en ejercicio: Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

Comité Científico

Presidente:
Dra. Dolores Álvaro Álvarez
Vocales:
Dra. Eva Arias Arias
Dra. Mercedes García-Salmones Martín
Dra. M^a Antonia Gómez Mendieta
Dra. Eva Mañas Baena
Dra. M^a Teresa Río Ramírez
Dr. Felipe Villar Álvarez

Índice de capítulos

Prólogo	7
<i>Eva Mañas Baena, Carlos José Álvarez Martínez</i>	
Repercusión de la patología cardiovascular en el aparato respiratorio	9
<i>Luis Puente Maestú, César Augusto Noriega Rocca, M^a Carmen Juárez Morales</i>	
Vasculitis pulmonares	19
<i>Carlos José Álvarez Martínez</i>	
Síndrome de hemorragia alveolar y otras manifestaciones pulmonares de las enfermedades renales	31
<i>Itziar Fernández Ormaechea, Marcel José Rodríguez Guzmán</i>	
La afectación respiratoria en las enfermedades digestivas	43
<i>M^a Teresa Río Ramírez, Beatriz Gil Marín, Beatriz Jara Chinarro</i>	
Enfermedades neuromusculares y de la pared torácica	57
<i>M^a Antonia Gómez Mendieta, Ana Santiago Recuerda, Delia Romera Cano</i>	
Obesidad y enfermedades endocrinometabólicas	69
<i>Araceli Abad Fernández</i>	
Colagenopatía y pulmón	83
<i>Carlos Almonacid Sánchez</i>	
Manifestaciones pulmonares de infecciones sistémicas, no típicamente pulmonares, endémicas e importadas	95
<i>Olga Rajas Naranjo, M^a de los Ángeles Ruiz Cobos</i>	
Enfermedades hematológicas, inmunosupresión y pulmón	115
<i>Cristina López García-Gallo, Christian García Fadul, Rosalía Laporta Hernández</i>	
Otras enfermedades sistémicas con afectación pulmonar	127
<i>Eva Mañas Baena, Esteban Pérez Rodríguez, Javier Gaudó Navarro</i>	
Índice de autores	141
Índice de materias	143

PRÓLOGO

La monografía que tienes en tus manos es el fruto del esfuerzo de sus autores para transmitir una actualización de la potencial afectación y repercusión de patologías sistémicas sobre el aparato respiratorio. No pretende ser un texto extenso con una amplia profundización en las distintas enfermedades, ya que para ello se dispone de diferentes tratados y revisiones científicas. El objetivo de este libro es desarrollar los aspectos más específicamente neumológicos asociados a estas enfermedades. Las palabras del Dr. Gregorio Marañón siguen vigentes: “La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio”. Nuestra intención ha sido actualizar esas “nuevas zonas” ganadas al desconocimiento, presentando una información actual, sencilla y práctica.

Los editores queremos expresar nuestro agradecimiento al Comité Científico y a la Junta Directiva de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica, así como a los laboratorios AstraZeneca y a la Editorial Ergon, sin los cuales no se hubiera producido esta obra.

Eva Mañas Baena
Carlos Álvarez Martínez
Coordinadores

REPERCUSIÓN DE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN EL APARATO RESPIRATORIO

Luis Puente Maestú, César Augusto Noriega Rocca, M^a Carmen Juárez Morales

RESUMEN

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) se observan alteraciones de la mecánica pulmonar y del intercambio de gases. El mecanismo principal es el hemodinámico, pero también juegan papeles relevantes el daño alveolar y la inestabilidad del control neural de la ventilación. La magnitud de estas alteraciones guarda relación con la gravedad de la enfermedad y, por tanto, su detección tiene un valor pronóstico. En este capítulo describiremos cómo afectan las alteraciones cardiacas a la función pulmonar y aquellas enfermedades primariamente cardiacas que tienen una repercusión directa sobre el campo de actividad del neumólogo, como son el edema agudo de pulmón, la hipertensión pulmonar secundaria y la toxicidad por amiodarona.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN VENTILATORIA

La insuficiencia cardiaca disminuye la distensibilidad pulmonar⁽¹⁾ debido fundamentalmente al edema intersticial y a la cardiomegalia, pero también juegan un papel la congestión vascular, el aumento de la tensión superficial alveolar, la inhomogeneidad de la ventilación y la activación de elementos contráctiles^(1,2).

Flujos y volúmenes

El patrón funcional pulmonar en la ICC varía con la gravedad de la enfermedad y los cambios agudos de la presión venosa pulmonar. Aunque existen pocos estudios, parece que en la ICC aguda⁽⁴⁾ es frecuente observar una obstrucción del flujo aéreo (relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad

vital forzada, FEV₁/FVC reducida)^(3,4). Light y George, por ejemplo, comunicaron un FEV₁/FVC medio de 0,66 en no fumadores con ICC aguda, que mejoró a más de 0,7 con tratamiento.

Además tanto en la ICC aguda como en la crónica se observa una reducción de los volúmenes pulmonares (restricción)⁽⁵⁾ que puede mejorar hasta un 30 % con el tratamiento⁽⁴⁻⁹⁾. La mayoría de las intervenciones que tienen un impacto considerable en la reducción de contenido de líquido pulmonar mejoran la restricción⁽⁴⁻⁹⁾, por lo que el acúmulo de fluido en el intersticio parece el principal mecanismo involucrado; sin embargo, también hay pruebas de que la reducción del tamaño cardiaco puede jugar un papel^(9,10).

Intercambio de gases

Lesión alveolar. Para el intercambio de gases óptimo, la unidad alveolocapilar tiene que ser fina, resistente y estar “seca”. Como se ve en la figura 1, el drenaje del fluido alveolar depende de la integridad de los neumocitos II. En condiciones experimentales, cuando se provoca una sobrecarga de volumen capilar que produce alteraciones de la difusión, se observa no sólo una extravasación del fluido al espacio intersticial, sino también lesiones ultraestructurales de la membrana⁽¹¹⁾, y también se elevan los niveles de las proteínas A y B del surfactante y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) –que son marcadores de lesión de la barrera alveolocapilar⁽¹²⁾ y pueden persistir elevados hasta 3 días después de la resolución del edema– dato sugestivo de la persistencia de la lesión epitelial alveolar.

Remodelado de la barrera alveolocapilar. Si la agresión por aumento de presión hidrostá-

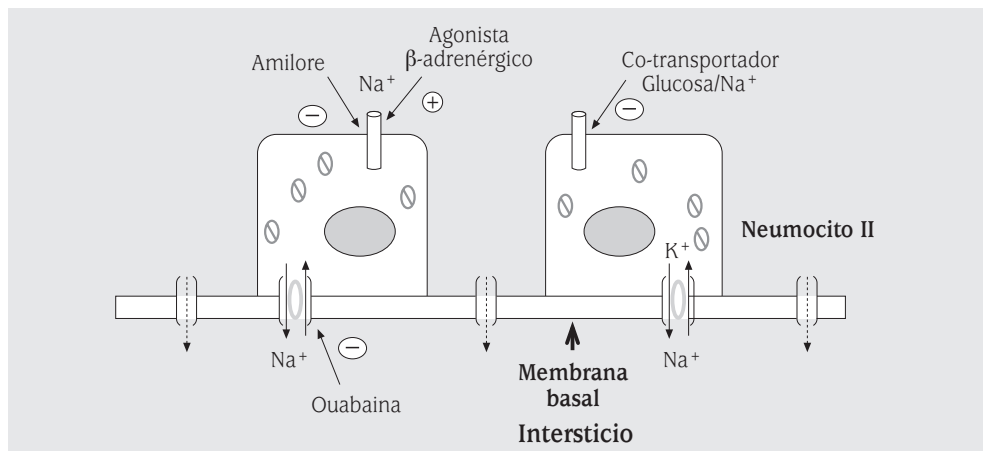


FIGURA 1. Extracción de agua del fluido alveolar. El ion sodio (Na⁺) entra por la membrana apical de los neumocitos II a través de unos canales epiteliales sensibles a amiloride y del co-transportador de glucosa y Na⁺. El Na⁺ pasa a través de la membrana basal a intersticio a través de la bomba activa Na⁺/K⁺. El gradiente osmótico generado extrae el agua del alveolo. En la insuficiencia cardiaca y otras enfermedades, este mecanismo se altera, predisponiendo a los pacientes a desarrollar edema con independencia del balance hidrostático.

tica persiste, la barrera alveolocapilar se engrosa debido al depósito de colágeno tipo IV (el componente principal de la lámina densa que existe entre las células endotelial y epitelial)⁽¹⁵⁾. Esta remodelación, por un lado, protege contra el desarrollo de edema intersticial, pero por otro, aumenta la distancia de difusión de gas⁽¹⁴⁾.

Relevancia clínica. En la ICC se observa una DLco baja tanto en valor absoluto como normalizada para el volumen alveolar (DLco/VA) que guarda una relación directa con la gravedad de la enfermedad⁽¹⁵⁾. Para un volumen alveolar y concentración de hemoglobina determinados, la difusión del gas (DL) depende de dos resistencias dispuestas en serie de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{DLco} = \frac{1}{Dm} + \frac{1}{\Theta co \times VC}$$

donde Dm es la difusibilidad a través de la membrana, Θ es la afinidad de la hemoglobina por el gas y Vc el volumen de sangre capilar. En la ICC, la reducción de la DLco se debe a una reducción de la Dm (que depende de la estructura de la barrera alveolocapilar) y no a la alteración del volumen capilar, que en

general tiende a estar algo aumentado⁽¹⁵⁾. La causa principal de estas alteraciones en la ICC crónica parece ser la acumulación de líquido en el alveolo, pero más por lesión epitelial que altera el mecanismo de bombeo de Na⁺ desde la superficie alveolar (Fig. 1) que por aumento de la presión hidrostática, como parece deducirse de la observación de que en pacientes con ICC, el producir una sobrecarga aguda líquida con suero fisiológico que no incrementa las presiones "en cuña" ni auricular derecha altera la DLco, cosa que no ocurre con infusiones de glucosa⁽¹⁶⁾. En contraste con la obstrucción bronquial que a veces se observa en la ICC aguda, y que mejora con el tratamiento, la DLco tiende a persistir baja tras la mejoría, lo que sugiere que la reducción de la DLco también se debe a cambios estructurales o funcionales persistentes⁽¹⁷⁾. La Dm puede, por tanto, considerarse como un marcador indirecto de daño pulmonar.

Las anomalías pulmonares, y específicamente los de la capacidad de difusión, podrían explicar algunos de los síntomas y limitación funcional encontrados en la ICC. En particular, la Dm se correlaciona con el consumo de oxí-

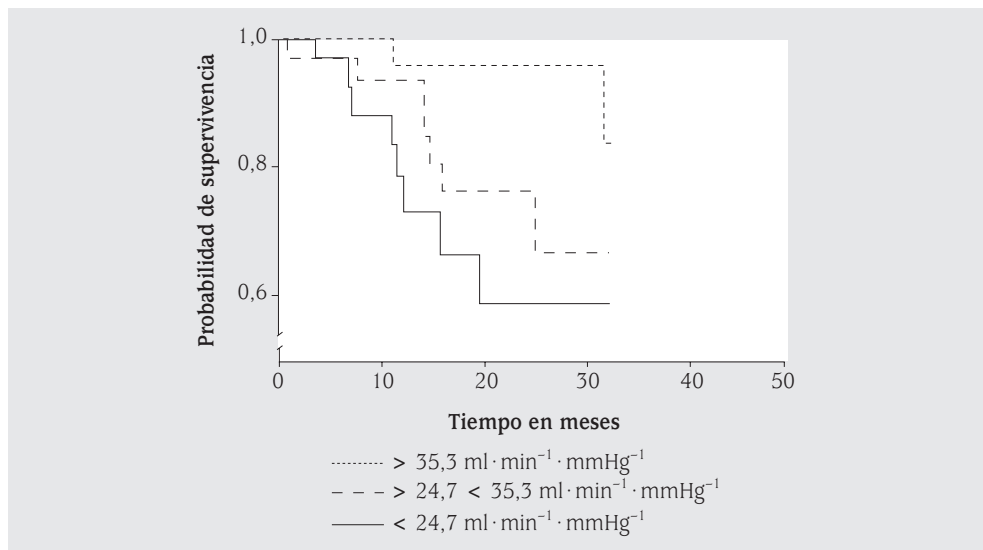


FIGURA 2. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo con la constante de difusión de membrana (D_m). Reproducido con permiso del editor⁽²⁰⁾.

geno pico en ejercicio^(15,16). La correlación, sin embargo, es aún mayor entre D_m y el exceso de ventilación con respecto a la producción de CO_2 , típica de estos pacientes⁽¹⁸⁾. Está documentado que el ejercicio produce una reducción significativa y persistente de la DLco , D_m y D_m/V_c ⁽¹⁹⁾ que se ha atribuido a edema pulmonar subclínico. Este edema puede aumentar la sensación de disnea mediante la activación de las fibras aferentes de los receptores J.

Desde el punto de vista clínico, en un estudio en el que se investigó el papel de los volúmenes pulmonares y la DLco y sus componentes como factores pronósticos de la ICC, la D_m fue el único predictor independiente de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca (Fig. 2)⁽²⁰⁾. Se ha comunicado un efecto específico favorable sobre la DLco y D_m de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)⁽⁸⁾, que parece estar relacionado más con la modulación del *turnover* de colágeno y la reducción de la permeabilidad endotelial, que con la reducción de la presión capilar pulmonar⁽²¹⁾ y podrían por tanto ser de elección en los pacientes con alteraciones del D_m . En este sentido, un hecho curio-

so es que se ha detectado una relación entre la DLco y ciertos polimorfismos de la ECA⁽²²⁾.

Ineficiencia ventilatoria durante el ejercicio

La intolerancia al ejercicio y la disnea son manifestaciones muy relevantes de la ICC. Los pacientes con ICC tienen requerimiento ventilatorio excesivo durante el ejercicio (aumento de la relación $V'_E/V'\text{CO}_2$), una variable que ha recibido mucha atención en los últimos años debido a su gran impacto en la estratificación del riesgo y predicción pronóstica^(23,24). El aumento de los requerimientos ventilatorios tiene dos causas: por un lado, una ventilación más ineficiente (aumento del espacio muerto) y por otro, la hiperventilación (reducción de la presión arterial de CO_2) por acidosis láctica precoz y por una sensibilidad anormalmente elevada de los reflejos control de la ventilación, tanto a nivel de los quimiorreceptores como de los ergorreceptores musculares. Ha habido cierta controversia en cuanto a la contribución relativa de las mismas^(6,25,26), pero ambas participan de alguna manera en todos los pacientes. La pendiente $V'_E/V'\text{CO}_2$ tiene un valor pronóstico de primer orden, que parece incluso superior

al consumo de oxígeno pico^(6,27), probablemente porque este índice es independiente del esfuerzo. La mayoría de las investigaciones han propuesto un umbral pendiente $V'_E/V'CO_2$ de 34.

Varias intervenciones para la ICC han demostrado que afectan la pendiente $V'_E/V'CO_2$, entre ellos terapias farmacológicas, como los IECAS⁽⁸⁾, los β -bloqueantes^(8,28) y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5^(8,29). En conjunto, la reducción de la pendiente $V'_E/V'CO_2$ en los estudios farmacológicos oscila entre 2 y 5 unidades. Reducciones de alrededor de 5 unidades se han observado con entrenamiento muscular en pacientes con disfunción ventricular⁽³⁰⁾ y similar magnitud se ha observado con resincornización cardíaca⁽³¹⁾. Estas observaciones apoyan el uso de la monitorización de la pendiente $V'_E/V'CO_2$ para evaluar la respuesta al tratamiento de la ICC. Hasta la fecha, sin embargo, no se ha investigado si los cambios de la pendiente $V'_E/V'CO_2$ con el tratamiento se traducen en mejorías de supervivencia.

VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN EL EDEMA AGUDO DE PULMÓN

El edema agudo de pulmón (Fig. 3) (EAP) es una emergencia médica y la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), añadida al tratamiento médico convencional (mórficos, anticoagulación, nitratos, diuréticos, agentes inotrópicos) se ha mostrado beneficioso para estos pacientes. En el EAP se han utilizado dos modalidades. Una es la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), que se caracteriza porque se administra la misma presión tanto en inspiración como en espiración. Otra es la BiPAP (presión positiva en la vía aérea bi-nivel) es una verdadera ventilación ya que se aplican dos niveles de presión, uno inspiratorio (IPAP) y otro espiratorio (EPAP), siendo la presión de soporte inspiratorio la diferencia entre ambas.

Efectos de la ventilación con presión positiva sobre la función cardíaca

El aumento en la presión intratorácica, por un lado, disminuye el retorno venoso (precarga) ventricular derecha e izquierda y por otro



FIGURA 3. Infiltrado perihiliar en “alas de mariposa” típico del edema agudo de pulmón.

aumenta la presión pericárdica, reduciendo la presión tras mural (postcarga)⁽³²⁾. Además produce una reducción refleja de la frecuencia cardíaca por distensión del pulmón⁽³²⁾. La consecuencia es un aumento del gasto cardíaco⁽³²⁾.

Eficacia clínica

Existe bastante evidencia de calidad procedente de metaanálisis y ensayos aleatorios que demuestran que la VMNI disminuye la necesidad de intubación y mejora el patrón respiratorio y el intercambio de gases en el edema pulmonar cardiogénico^(33,34). Varios estudios sugieren que la VMNI puede ser especialmente beneficiosa para los pacientes con hipercapnia^(33,34); sin embargo el efecto sobre la mortalidad no está claro. En una reciente revisión sistemática que describía dos metaanálisis⁽³⁵⁾:

- En el primer metaanálisis de 13 ensayos (1.369 pacientes) encontraron que los pacientes que recibieron CPAP, además de la atención estándar tenían una mortalidad hospitalaria menor que los que recibieron sólo la atención estándar (10,3% frente a 15,8%, RR 0,64, 95% IC 0,44-0,92).
- El segundo meta-análisis de nueve ensayos aleatorios (1.091 pacientes) encontraron que los pacientes que recibieron BiPAP además de la atención estándar tenían menor mortalidad hospitalaria que los que reci-

bieron la atención estándar solamente, pero no se alcanzó la significación estadística (9,6% frente a 11,9%, RR: 0,82, IC 95 0,58-1,15). Este metaanálisis, a pesar del número de pacientes, no tenía suficiente poder estadístico para excluir un efecto clínicamente importante en la supervivencia y por tanto, no cierra esta cuestión.

Indicaciones

La VMNI es una opción en pacientes que responden insuficientemente al tratamiento convencional, que tengan taquipnea, desaturación de oxígeno mantenida o retengan CO₂. Son contraindicaciones la insuficiencia respiratoria grave, la inestabilidad hemodinámica (presión sistólica arterial menor de 90 mmHg a pesar del tratamiento), la afectación neurológica, las deformidades faciales, cirugías recientes de la cavidad oral, esófago y estómago y la falta de cooperación del paciente.

HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Insuficiencia ventricular izquierda

Epidemiología. La insuficiencia cardiaca es una enfermedad común en los países occidentales y su incidencia en mayores de 65 años es de 10/1.000 personas/año⁽⁵⁶⁾, y la hipertensión pulmonar (HTP) secundaria a cardiopatía es frecuente, ya que está presente en el 30-40% de los pacientes con cardiopatía izquierda⁽⁵⁷⁾. Se asocia, aunque con mucha variabilidad, a la disfunción diastólica y a la patología mitral en mayor medida que a la disfunción sistólica⁽⁵⁶⁾.

Fisiopatología. La HTP secundaria a cardiopatía se produce por aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo o de la presión de aurícula izquierda (secundaria a patología en la válvula mitral), con la consiguiente elevación de presión en los capilares pulmonares venosos que se transmite a la arteria pulmonar en forma pasiva causando HTP, pudiendo producir en las etapas avanzadas de la enfermedad cambios irreversibles de los vasos arteriales pulmonares (arteriopatía ple-

xogénica) comprometiendo finalmente el corazón derecho.

Diagnóstico. Se sospecha de HTP secundaria cuando en una enfermedad primariamente ventricular izquierda aparecen síntomas o signos de insuficiencia cardiaca derecha como ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis, edema en extremidades inferiores, onda "a" yugular, signos de HTP como el aumento del segundo tono pulmonar, el clic sistólico pulmonar o alteraciones sugestivas en la radiografía de tórax o el electrocardiograma (ECG). La confirmación se lleva a cabo mediante ecocardiografía. Esta prueba nos permite estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) a partir de la velocidad de regurgitación de la tricúspide, proporciona información sobre posibles causas cardiacas y nos permite valorar además la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, la afectación valvular y detectar la presencia de shunt sistémico-pulmonar; la prueba proporciona además información sobre las consecuencias de la HTP en función del corazón derecho⁽⁵⁷⁾. En la HTP secundaria a cardiopatía izquierda, el cateterismo derecho está indicado solamente en el caso de dudas diagnósticas sobre el origen.

Tratamiento. El tratamiento de la HTP secundaria a cardiopatía izquierda es el de la enfermedad subyacente. Son pocos estudios que han examinado el papel de los fármacos específicos. El óxido nítrico reduce la PAP, pero aumenta también la presión telediastólica de aurícula izquierda (presión de enclavamiento) aumentando el riesgo de edema pulmonar⁽⁵⁸⁾. Los ensayos clínicos con epoprostenol y bosentán se han tenido que detener por la mayor incidencia de eventos adversos en comparación con la terapia convencional^(58,59). Un pequeño estudio reciente sugiere que el sildenafil puede mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, pero no hay datos de supervivencia⁽⁵⁸⁾.

Hipertensión arterial pulmonar secundaria a cardiopatía congénita en adultos

Epidemiología. Las cardiopatías congénitas que producen HTP, pueden ser simples (comu-

nicación interauricular, comunicación inter-ventricular, ductus arterioso permeable) o complejas (canal auriculoventricular, truncus arteriosus, corazón univentricular). La comunicación interauricular (CIA) es la lesión congénita más frecuente en los adultos después de la válvula aórtica bicúspide. A menudo permanece asintomática hasta la edad adulta o se presenta como una de sus complicaciones potenciales como insuficiencia ventricular derecha, arritmias auriculares, embolia paradójica, absceso cerebral o la hipertensión pulmonar, que puede provocar un cortocircuito de derecha a izquierda (síndrome de Eisenmenger) y llegar a ser irreversible⁽⁴⁰⁾.

Fisiopatología. Aunque las CIA tienen varias localizaciones anatómicas distintivas, su fisiopatología es similar. Si la CIA es pequeña la presión auricular izquierda se mantiene ligeramente superior a la presión de la aurícula derecha, lo que produce un flujo continuo de sangre oxigenada a través del defecto que dependerá de su tamaño y la distensibilidad relativa de los lados derecho e izquierdo del corazón.

El flujo a través de la CIA constituye un "circuito inútil" a través de la aurícula derecha, el ventrículo derecho, la circulación pulmonar, la aurícula izquierda y a través del defecto, de nuevo a la aurícula derecha. El flujo pulmonar en relación al flujo sistémico puede ser de hasta 8:1, pero en los adultos jóvenes asintomáticos suele estar en el rango de 2:1 a 5:1. La sobrecarga de volumen del lado derecho es bien tolerada por lo general durante años, pero con el tiempo se desarrolla una arteriopatía pulmonar con la aparición de la hipertensión pulmonar progresiva y su secuela, el síndrome de Eisenmenger, con insuficiencia del ventrículo derecho y el cortocircuito de derecha a izquierda. La velocidad de desarrollo de la hipertensión pulmonar es muy variable y depende no sólo del tamaño y la duración de la derivación sino también de factores individuales desconocidos.

Diagnóstico. Se estima que la mayoría de los pacientes con CIA con "shunt" significativo (flujo pulmonar/sistémico > 2:1) tendrá síntomas y requerirá corrección quirúrgica antes

de los 40 años⁽⁴¹⁾. Sin embargo, algunos pacientes no desarrollan síntomas hasta los 60 años de edad o mayores⁽⁴²⁾. Los síntomas iniciales de una CIA pueden ser leves y pasar desapercibidos. Los pacientes se pueden presentar con arritmias auriculares, intolerancia al ejercicio, disnea, fatiga e insuficiencia cardiaca manifiesta. Más de la mitad de los adultos con CIA tiene disnea⁽⁴¹⁾. En la auscultación es característico el desdoblamiento fijo del segundo tono y puede oírse un soplo mesosistólico dependiendo del flujo. El desarrollo del síndrome de Eisenmenger se manifiesta por un cuadro típico de insuficiencia ventricular derecha (elevación de la presión venosa yugular, congestión hepática y edemas), además de cianosis, acropaquias y la auscultación característica de la HP (refuerzo del S2 y posible soplo diastólico pulmonar y sistólico mitral). El ECG puede ser normal o mostrar bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama derecha, sobrecarga ventricular o auricular derecha. Por encima de los 30 años son frecuentes las arritmias auriculares especialmente la fibrilación auricular. La radiografía de tórax suele mostrar dilatación de la aurícula y ventrículo derechos y arterias pulmonares. También se puede ver redistribución del flujo a los vasos superiores. El aspecto radiológico de los pacientes diagnosticados en la edad adulta puede ser atípico incluyendo vascularización normal, hipertensión venosa y arterial pulmonar e incluso aumento de aurícula izquierda y edema pulmonar⁽⁴³⁾. El diagnóstico se suele hacer por ecocardiografía y ocasionalmente por cateterismo con oximetría.

Tratamiento. En los pacientes con síndrome de Eisenmenger se debe evitar cualquier factor que pueda desestabilizar su situación fisiológica, tales como alturas importantes, ejercicio intenso o embarazo. La anticoagulación está contraindicada dada la predisposición a la diátesis hemorrágica⁽³⁸⁾. Se han visto beneficios con el óxido nítrico inhalado, el sildenafil y el epoprostenol, aunque el uso de este último está limitado por los efectos secundarios⁽⁴⁰⁾. El bosentán ha mostrado mejoría

clínica y hemodinámica⁽⁴⁴⁾. El trasplante de pulmón con reparación del defecto cardíaco o el trasplante corazón-pulmón combinado es una opción de tratamiento para los pacientes con el síndrome de Eisenmenger que presentan marcadores de mal pronóstico (síncope, insuficiencia cardíaca derecha refractaria, clase funcional III o IV de la NYHA o hipoxemia severa). Debido a que el éxito del trasplante de pulmón es relativamente limitado (supervivencia a los 3 y 5 años del 45 y 35 respectivamente)⁽³⁸⁾ y a la razonablemente buena supervivencia de los pacientes con tratamiento médico, es imperativo extremar la precaución en la selección de pacientes para el trasplante.

TOXICIDAD PULMONAR AMIODARONA

Epidemiología

La amiodarona es un análogo estructural de la hormona tiroidea, clasificado como antiarrítmico de clase III eficaz ante una amplia variedad de arritmias cardíacas. La toxicidad pulmonar inducida por amiodarona (TPIA) por lo general se relaciona más estrechamente con la dosis acumulada total que con los niveles del fármaco en suero⁽⁴⁵⁾, por ello se suele producir varios meses o varios años después del inicio de la terapia⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, hay casos anecdóticos de toxicidad pulmonar grave en plazo tan breve como dos semanas de tratamiento⁽⁴⁶⁾. Los reportes iniciales de tratamientos con amiodarona a dosis por lo general ≥ 400 mg/día mostraban una incidencia del 5% al 15% de toxicidad pulmonar⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, la incidencia es menor si se usan dosis de mantenimiento más bajas, como ilustra un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos con 1.465 pacientes en total, en los que se compararon con placebo dosis bajas de amiodarona (media 150 a 330 mg/día) durante un mínimo de un año⁽⁴⁸⁾, y sólo se encontró una tendencia no significativa hacia una mayor incidencia de toxicidad pulmonar con amiodarona (1,9% frente a 0,7%, odds ratio [OR] 2,2, intervalo de confianza del 95% [IC] del 0,9 a 5,3).

Fisiopatología

La fisiopatología de la TPIA no está totalmente dilucidada. Se han descrito dos posibles mecanismos, el efecto tóxico directo y la hipersensibilidad. Cierta susceptibilidad genética individual puede jugar también un papel importante⁽⁴⁹⁾.

Presentaciones clínicas

Hay varias formas de TPIA incluyendo neumonitis intersticial crónica, neumonía organizada, síndrome de distrés respiratorio agudo y nódulo/masa pulmonar solitarios. Un hallazgo característico en todos los pacientes es la presencia en los alveolos de numerosos macrófagos espumosos llenos de complejos amiodarona-fosfolípidos⁽⁴⁷⁾. Los estudios ultraestructurales muestran cuerpos de inclusión mielínicos en el tejido afectado⁽⁴⁷⁾.

Neumonitis intersticial crónica. Es la presentación más común de enfermedad pulmonar inducida por amiodarona. Se caracteriza por un comienzo insidioso con tos no productiva, disnea y pérdida de peso. La radiografía de tórax revela opacidades intersticiales focales o difusas (Fig. 4). El cuadro generalmente aparece (o es reconocido) tras dos o más meses de tratamiento, especialmente en pacientes en los que la dosis de amiodarona supera los 400 mg por día⁽⁴⁵⁾.

Neumonía organizada. La organización de la neumonía (con o sin bronquiolitis obliterante) se observa en aproximadamente el 25% de los casos de toxicidad pulmonar por amiodarona⁽⁵⁰⁾. Esta forma de presentación es más aguda que el de neumonitis intersticial. Se caracteriza por una tos no productiva, dolor torácico pleurítico, fiebre, disnea, e irregulares opacidades alveolares en la radiografía de tórax, que pueden confundirse con un proceso infeccioso.

Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Es una forma rara, pero potencialmente fatal de la toxicidad pulmonar por amiodarona. Se ha informado en pacientes tratados con amiodarona que han sido sometidos a cirugía o angiografía pulmonar⁽⁵¹⁾. Se ha postulado que



FIGURA 4. Radiografía de tórax de un paciente con infiltrado pulmonar intersticial, asimétrico y bilateral por toxicidad por amiodarona.

la amiodarona podría sensibilizar a estas personas a concentraciones de oxígeno inspirado altas o a medios de contraste yodados. En consecuencia, se recomienda controlar estrechamente la concentración de oxígeno (FiO_2) en pacientes tratados con amiodarona y sopesar con cuidado la cirugía, especialmente si existe disfunción pulmonar preoperatoria.

Masa pulmonar solitaria. Se han descrito casos de masas pulmonares que simulan cánceres pulmonares⁽⁵²⁾.

Diagnóstico

La espirometría suele dar un patrón restrictivo, pero la prueba de función respiratoria más sensible y que se altera más precozmente es la DLco. Su normalidad sirve para descartar afectación pulmonar por este fármaco⁽⁵³⁾. El diagnóstico se basa en la aparición de síntomas nuevos o empeoramiento de los ya presentes, infiltrados nuevos en la radiografía, deterioro funcional ($VC > 15\%$, $DLco > 20\%$), la presencia de macrófagos espumosos en el lavado bronquioalveolar (que sólo indicarían exposición, pero su ausencia haría poco probable el diagnóstico)⁽⁵⁴⁾. También es relativamente característica en el BAL la linfocitosis acusada $CD8+$. La biopsia pulmonar muestra la existencia de fibrosis septal de distribución irregular acompañada de fenómenos de neumonía organiza-

da con abundantes folículos linfoides y frecuentes macrófagos espumosos alveolares, y la mejoría tras retirar el fármaco⁽⁵⁴⁾.

Tratamiento

Consiste en la supresión del fármaco y en los casos más sintomáticos se suele añadir corticoides (40-60 mg retirándolos progresivamente en 6 meses). La recuperación y mejoría de las pruebas de función se observa en los meses siguientes a la supresión del fármaco. El pronóstico suele ser favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Myers J, Salleh A, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E, Froelicher VF. Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J.* 1992;124:710-719.
2. Parker GW, Gorlin R. Immediate exercise vital capacity: a measure of increased pulmonary capillary pressure. *Am J Med Sci.* 1969;257:365-369.
3. Hales CA, Kazemi H. Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function after uncomplicated myocardial infarction. *Chest.* 1977;72:350-358.
4. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med.* 1983;143:429-433.
5. Morris MJ, Smith MM, Clarke BG. Lung mechanics after cardiac valve replacement. *Thorax.* 1980;35:453-460.
6. Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, Belardinelli R, Koike A, Lubarsky L, Agostoni PG. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation.* 1997;96:2221-2227.
7. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, Doria E, Salvioni A, Perego G, Lauri G, Giraldi F, Grazi S, Guazzi MD. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:424-431.
8. Guazzi M, Marenzi G, Alimento M, Contini M, Agostoni P. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin. *Circulation.* 1997;95:1930-1936.
9. Olson TP, Beck KC, Johnson JB, Johnson BD. Competition for intrathoracic space reduces lung capacity in patients with chronic heart failure: a radiographic study. *Chest.* 2006;130:164-171.

10. Hosenpud JD, Stibolt TA, Atwal K, Shelley D. Abnormal pulmonary function specifically related to congestive heart failure: comparison of patients before and after cardiac transplantation. *Am J Med.* 1990;88:493-496.
11. Conforti E, Fenoglio C, Bernocchi G, Bruschi O, Miserocchi GA. Morpho-functional analysis of lung tissue in mild interstitial edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282:L766-L774.
12. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Grant RL, Aylward PE, Bersten AD. Prolonged alveolocapillary barrier damage after acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2003;31:1060-1067.
13. Townsley MI, Fu A, Mathieu-Costello O, West JB. Pulmonary microvascular permeability. Responses to high vascular pressure after induction of pacing-induced heart failure in dogs. *Circ Res.* 1995;77:317-325.
14. Lee YS. Electron microscopic studies on the alveolar-capillary barrier in the patients of chronic pulmonary edema. *Jpn Circ J.* 1979;43:945-954.
15. Puri S, Baker BL, Dutka DP, Oakley CM, Hughes JM, Cleland JG. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation.* 1995;91:2769-2774.
16. Guazzi M, Agostoni P, Bussotti M, Guazzi MD. Impeded alveolar-capillary gas transfer with saline infusion in heart failure. *Hypertension.* 1999;34:1202-1207.
17. Mettauer B, Lampert E, Charloux A, Zhao QM, Epailly E, Oswald M, Frans A, Piquard F, Lonsdorfer J. Lung membrane diffusing capacity, heart failure, and heart transplantation. *Am J Cardiol.* 1999;83:62-67.
18. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Alveolar-capillary membrane conductance is the best pulmonary function correlate of exercise ventilation efficiency in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1017-1022.
19. Agostoni P, Cattadori G, Bianchi M, Wasserman K. Exercise-induced pulmonary edema in heart failure. *Circulation.* 2003;108:2666-2671.
20. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R, Agostoni P, Reina G. Alveolar-capillary membrane gas conductance: a novel prognostic indicator in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23:467-476.
21. Guazzi M, Agostoni P, Guazzi MD. Modulation of alveolar-capillary sodium handling as a mechanism of protection of gas transfer by enalapril, and not by losartan, in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:398-406.
22. Abraham MR, Olson LJ, Joyner MJ, Turner ST, Beck KC, Johnson BD. Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure. *Circulation.* 2002;106:1794-1799.
23. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev.* 2008;13:245-269.
24. Guazzi M, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Ben-simhon D, Chase P, Arena R. The added prognostic value of ventilatory efficiency to the Weber classification system in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;129:86-92.
25. Guazzi M, Marenzi G, Assanelli E, Perego GB, Cattadori G, Doria E, Agostoni PG. Evaluation of the dead space/tidal volume ratio in patients with chronic congestive heart failure. *J Card Fail.* 1995;1:401-408.
26. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1585-1590.
27. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, Lauer MS. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation.* 1999;100:2411-2417.
28. Witte KK, Thackray S, Nikitin NP, Cleland JG, Clark AL. The effects of long-term beta-blockade on the ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:612-617.
29. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2136-2144.
30. Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Dubach P. Influence of high-intensity exercise training on the ventilatory response to exercise in patients with reduced ventricular function. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:929-937.
31. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression

- in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004; 110: 2864-2868.
32. Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphael JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2002;30:2457-2461.
 33. Rasanen J, Heikkila J, Downs J, Nikki P, Vaisanen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1985;55:296-300.
 34. Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, Mackay TW, Barr J, Boon NA, Dargie HJ, Douglas NJ. Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema; effects on plasma brain natriuretic peptide concentrations. *Eur Heart J*. 2002;23:1379-1386.
 35. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152:590-600.
 36. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1119-1126.
 37. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, Roman A, Segovia J, Santos F, Subirana MT. 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.
 38. Galie N, Palazzini M, Leci E, Manes A. Current therapeutic approaches to pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:708-724.
 39. Handoko ML, de Man FS, Vonk-Noordegraaf A. The rise and fall of endothelin receptor antagonists in congestive heart failure. *Eur Respir J*. 2011; 37:484-485.
 40. Bouzas B, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:465-469.
 41. Rostad H, Sorland S. Atrial septal defect of secundum type in patients under 40 years of age. A review of 481 operated cases. Symptoms, signs, treatment and early results. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;13:123-127.
 42. John Sutton MG, Tajik AJ, McGoon DC. Atrial septal defect in patients ages 60 years or older: operative results and long-term postoperative follow-up. *Circulation*. 1981;64:402-409.
 43. Sanders C, Bittner V, Nath PH, Breatnach ES, Soto BS. Atrial septal defect in older adults: atypical radiographic appearances. *Radiology*. 1988;167:123-127.
 44. Az-Caraballo E, Gonzalez-Garcia AE, Renones M, Sanchez-Recalde A, Garcia-Rio F, Oliver-Ruiz JM. Long-term bosentan treatment of complex congenital heart disease and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1046-1049.
 45. Martin WJ, Rosenow, EC, III. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest*. 1988;93:1067-1075.
 46. Kharabsheh S, Abendroth CS, Kozak M. Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone. *Am J Cardiol*. 2002; 89:896-898.
 47. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med*. 1987; 316:455-466.
 48. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olschansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med*. 2000;160:1741-1748.
 49. Stelfox HT, Ahmed SB, Fiskio J, Bates DW. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence, and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:110-122.
 50. Valle JM, Alvarez D, Antunez J, Valdes L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. *Eur Respir J*. 1995;8:470-471.
 51. Van MW, Coolen L, Malysse I, Lacquet LM, Deneffe GJ, Demedts NG. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest*. 1994;105:1642-1645.
 52. Piccione W Jr, Faber LP, Rosenberg MS. Amiodarone-induced pulmonary mass. *Ann Thorac Surg*. 1989;47:918-919.
 53. Camus P, Martin WJ, Rosenow, III EC. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 2004;25:65-75.
 54. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25:25-35.

VASCULITIS PULMONARES

Carlos José Álvarez Martínez

RESUMEN

Las vasculitis primarias se clasifican según el tamaño del vaso afecto. Las que más afectan al sistema respiratorio son las vasculitis de pequeño vaso asociadas a anticuerpos anticito plasma de neutrófilo (ANCA): granulomatosis de Wegener (GW), poliangeítis microscópica (PAM) y vasculitis de Churg-Strauss (VCS). Su incidencia varía entre 10 y 20 casos por millón. La PAM cursa como un síndrome pulmonar-renal, la GW con afectación de vía aérea superior, pulmonar y renal, mientras que la VCS se caracteriza por asma, eosinofilia tisular y periférica e infiltrados pulmonares, todas junto a otras manifestaciones neurológicas, cutáneas o cardíacas. Los ANCA son positivos en el 90 % de la GW sistémica y en el 60-70 % de las localizadas, generalmente ANCA-PR3, en el 70 % de casos de PAM, ANCA-MPO, y en el 50 % de VCS, también ANCA-MPO. El diagnóstico requiere alto índice de sospecha, confirmación histológica y descartar otras patologías que pueden producir clínica similar. En general se trata con glucocorticoides e inmunosupresores, con supervivencia a cinco años del 80 %. En la actualidad las causas de muerte son por complicaciones del tratamiento, infecciones, neoplasias y patología cardiovascular. Tras la remisión recurren más de la mitad de los casos, y es frecuente que persista morbilidad importante por las secuelas del daño vascular, toxicidad farmacológica y complicaciones como el tromboembolismo venoso. La arteritis de Takayasu y la enfermedad de Behçet afectan a arterias pulmonares grandes, produciendo estenosis la primera y aneurismas y trombosis la segunda.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS PRIMARIAS

Vasculitis significa inflamación de la pared vascular^(1,2). El tamaño, tipo y localización de los vasos afectados, diferente entre los distintos tipos de vasculitis, determinan las manifestaciones clínicas y permiten una primera clasificación (Tabla 1). De acuerdo a su distribución, pueden estar limitadas a un órgano, como las vasculitis renales o del sistema nervioso central (SNC), pero es más frecuente, por la propia naturaleza del órgano vascular, el carácter multisistémico.

De acuerdo a su origen, el proceso inflamatorio puede ser primario de la pared vascular, las vasculitis primarias, o secundario a múltiples procesos: son las vasculitis secundarias a infecciones como endocarditis, sepsis, virus, micosis o micobacterias, secundarias a neoplasias, asociadas a conectivopatías o efecto adverso de tóxicos o fármacos^(1,2).

En este capítulo trataremos las vasculitis sistémicas primarias que cursan con afectación pulmonar, fundamentalmente las vasculitis de pequeño vaso asociadas a anticuerpos anticito plasma de neutrófilo (ANCA) y las vasculitis de Takayasu y de Behçet, que afectan a vasos grandes y se manifiestan como aneurismas o estenosis de arterias pulmonares. El síndrome de hemorragia alveolar difusa (SHA), con frecuencia causado por una capilaritis pulmonar en el contexto de una vasculitis sistémica⁽³⁾ como la poliangeítis microscópica (PAM) se describe en otro capítulo de esta monografía, al igual que la enfermedad de Goospasture. Tampoco se tratan la púrpura de Schönlein-Henoch y la vasculitis crioglobulinémica, dos vasculitis mediadas por inmunocomplejos, la

TABLA 1. Clasificación de vasculitis primarias

1. Vasculitis de vaso grande:
 - a. Arteritis de Takayasu
 - b. Arteritis de células gigantes
2. Vasculitis de vaso mediano:
 - a. Poliarteritis nodosa
 - b. Enfermedad de Kawasaki
3. Vasculitis de pequeño vaso:
 - a. Asociadas a ANCA:
 - Vasculitis de Wegener
 - Poliangeítis microscópica
 - Vasculitis de Churg-Strauss
 - b. No asociadas a ANCA:
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Vasculitis crioglobulinémica
 - Vasculitis leucocitoclásticas
 - Vasculitis asociadas a conectivopatías (lupus eritematoso, artritis reumatoide, policondritis recurrente y otras)
 - Enfermedad de Behçet

última ligada al virus C de la hepatitis y que, como manifestación pulmonar, pueden producir, en casos raros, hemorragia alveolar difusa^(5,4). Tampoco son objeto de este capítulo las vasculitis secundarias ni la afectación vascular en otras patologías granulomatosas, como la sarcoidosis o la tuberculosis, ni otras patologías vasculares pulmonares como las malformaciones arteriovenosas, embolismo o hipertensión pulmonar.

Ninguna clasificación de vasculitis es satisfactoria^(1,5). La clasificación más habitual se hace en base al tamaño del vaso afecto, aunque hay considerable superposición entre ellas^(1,2) (Tabla 1). La clasificación entre las distintas entidades aún vigente se remonta a 1990, criterios de clasificación de la “American College of Rheumatology”⁽⁶⁾ donde se definen, entre otras, la granulomatosis de Wegener (GW) y la vasculitis de Churg-Strauss (VCS) (Tabla 2), y a una conferencia de consenso poco después (conferencia de Chapel Hill)^(6,7) que estableció las diferentes definiciones de vasculitis necrotizantes sistémicas (Tabla 3). En esta clasificación no

TABLA 2

- Criterios de clasificación de la “American College of Rheumatology” para la vasculitis de Wegener:
 - Inflamación nasal u oral: úlceras orales o rinitis purulenta o hemática
 - Radiología torácica patológica: nódulos, infiltrados o cavitación
 - Sedimento urinario anormal: microhematuria o cilindros de células rojas
 - Inflamación granulomatosa en la pared arterial o su vecindad
- Criterios de clasificación de la “American College of Rheumatology” para la vasculitis de Churg-Strauss. Se requieren cuatro criterios para el diagnóstico:
 - Asma (o sibilancias)
 - Eosinofilia (> 10% del recuento diferencial de leucocitos)
 - Mono o polineuropatía: mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía atribuible a vasculitis
 - Infiltrados pulmonares (migratorios o transitorios)
 - Alteraciones de senos paranasales (clínica de sinusitis o radiología compatible)
 - Infiltración extravascular por eosinófilos en biopsia

entraban ni la determinación de ANCA ni otros subrogados clínicos o marcadores de vasculitis y granulomatosis (Tabla 4), como la afectación del tracto respiratorio superior e inferior, hematuria o proteinuria^(1,5,8), por lo que se están intentando establecer las bases para una nueva clasificación⁽¹⁾. Se ha propuesto una nueva aproximación diagnóstica y de clasificación que puede ser útil en la práctica clínica⁽⁵⁾, pues se basa en los criterios clásicos pero incorpora los ANCA y los marcadores de vasculitis. Ante un paciente con vasculitis sistémica primaria documentada, si cumple los criterios clásicos de VCS o de GW (Tablas 2 y 3) se diagnostica como tal. Si no los cumple, se consideran para el diagnóstico nosológico una histología de vasculitis tipo PAM o unos ANCA antiproteinasa 3 (PR3) o antimieloperoxidasa (MPO) positivos,

TABLA 3. Definiciones de vasculitis necrotizantes sistémicas según la Conferencia de Consenso de Chapel-Hill

Granulomatosis de Wegener:

- Inflamación granulomatosa del tracto respiratorio
- Vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre
- Glomerulonefritis necrotizante (frecuente)

Poliangeítis microscópica:

- Vasculitis necrotizante de pequeño vaso, sin depósitos inmunes (puede afectar a arterias pequeñas y medianas)
- Glomerulonefritis necrotizante (muy frecuente)
- Capilaritis pulmonar (frecuente)

Vasculitis de Churg-Strauss:

- Inflamación granulomatosa y eosinofílica del tracto respiratorio
- Vasculitis necrotizante de vasos pequeños y medianos
- Eosinofilia
- Asma

junto con marcadores de GW, es decir, afectación pulmonar o de vía aérea superior compatibles, o de glomerulonefritis (GN) como hematuria con cilindros hemáticos o con proteinuria en el análisis de orina⁽⁵⁾.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA (VAA)

Un grupo de vasculitis de pequeño vaso se asocian a ANCA: son la granulomatosis de Wegener (GW), que ahora se ha propuesto llamar “granulomatosis con poliangeítis” o “vasculitis asociada a ANCA con granulomatosis”⁽¹⁾, la poliangeítis microscópica (PAM), la vasculitis de Churg-Strauss (VCS), también llamada granulomatosis alérgica con angeítis, y una forma limitada al riñón, la vasculitis renal asociada a ANCA⁽⁹⁾. Si son una misma enfermedad con distintos fenotipos, o diferentes con mecanismos patogénicos similares, aún no está claro⁽⁸⁾.

Patogenia de las VAA

Las VAA son enfermedades de etiología desconocida y naturaleza inmune⁽⁶⁾.

Tanto la causa como el factor desencadenante son desconocidos. En la GW se han involucrado agentes infecciosos, como *S. aureus* y bacilos gram negativos^(8,10), y agentes ambientales como la exposición a sílice⁽²⁾. Hay una influencia genética, como muestra la asociación a ciertos antígenos HLA (HLADPB1 *0401)^(2,8) o la mayor incidencia familiar⁽¹¹⁾. También hay casos asociados a fármacos como propiltiouracilo, minociclina, hidralazina, anti-TNF, sulfasalazina y D-penicilamina⁽⁸⁾. En la VCS son frecuentes los antecedentes de alergia o atopia, y se ha asociado temporalmente a vacunas, desensibilizaciones alérgicas y fármacos como los antileucotrienos, omalizumab o cocaína, aunque no hay evidencia de relación causal^(2,11-13).

En las VAA, los ANCA contribuyen de manera decisiva a las lesiones vasculares^(3,6,8). Los ANCA circulantes se fijan a los neutrófilos y monocitos promoviendo la liberación de radicales libres, quimo y citoquinas, enzimas proteolíticas y óxido nítrico^(3,6). El papel patogénico está mejor establecido para los ANCA-MPO que para los ANCA-PR3⁽⁸⁾. La VCS ANCA positiva tiene mayor frecuencia de afectación renal, neuropatía periférica y vasculitis en la biopsia que la ANCA negativa, más asociada a afectación cardíaca e infiltración tisular eosinofílica⁽⁸⁾. Una nueva clase de ANCA, dirigidas contra la glicoproteína de membrana lisosomal humana (hLAMP-2), presente en neutrófilos y también en células endoteliales, se ha demostrado en el 93 % de pacientes con GN necrotizante asociada a ANCA, pero sólo en el 7 % durante la remisión y no en controles, datos de sensibilidad que habrá que confirmar en otras series⁽⁶⁾. La producción de ANCA está influida por una respuesta celular inmune tipo Th1. En la VCS tienen un papel importante la respuesta Th2 y acúmulo y activación de eosinófilos⁽¹⁴⁾.

Hay información contradictoria respecto al título de ANCA y la actividad de la enfermedad. En general, el nivel de ANCA es paralelo a la actividad, y los pacientes que persisten ANCA positivo tras remisión tienen mayor probabilidad de recurrencia.

TABLA 4. Afectación pulmonar y extrapulmonar, patrón de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e histología en las vasculitis pulmonares de pequeño vaso asociadas a ANCA y en las vasculitis que afectan a vasos grandes del pulmón

Hallazgos	Afectación pulmonar	Afectación extrapulmonar	Patrón ANCA	Histología
Vasculitis necrotizante granulomatosa (Wegener)	Nódulos pulmonares Masas cavitadas Estenosis de vía aérea Hemorragia alveolar Derrame pleural	Glomerulonefritis Otitis media Deformidad nasal Afectación cutánea Afectación del SNC	Sistémica: 90 % ANCA Limitada: 50 %-75 % ANCA Generalmente, cANCA, ANCA-PR3	Capilaritis, arteriolitis, venulitis, necrosis, granulomas
Vasculitis de Churg-Strauss	Asma Infiltrados pulmonares Hemorragia alveolar Derrame pleural eosinofílico	Eosinofilia Afectación cutánea Polineuropatía Miocardiopatía Afectación gastrointestinal	30 %-50 % ANCA Generalmente pANCA, ANCA-MPO	Infiltrado eosinófilo, inflamación granulomatosa, capilaritis, arteriolitis, venulitis
Poliangeítis microscópica	Hemorragia alveolar Fibrosis pulmonar Derrame pleural	Glomerulonefritis	60 %-70 % ANCA Generalmente pANCA, ANCA-MPO	Capilaritis, arteriolitis, venulitis
Vasculitis de Takayasu	Estenosis de arterias pulmonares	Aortitis Estenosis de grandes vasos	Ninguna diagnóstica	Infiltración de arterias musculares y elásticas
Enfermedad de Behçet	Aneurismas de arterias pulmonares Tromboembolismo	Aftas orales y genitales Uveítis Lesiones cutáneas Patergia	Ninguna diagnóstica	Infiltrado mononuclear Trombosis Proliferación endotelial

Los ANCA no explican todos los fenómenos patogénicos, pues no todos los pacientes tienen ANCA, ni siempre que hay ANCA se desarrolla la vasculitis⁽⁶⁾.

Epidemiología de las VAA

La incidencia de VAA varía entre 10 y 20 casos por millón y la prevalencia entre 80 y 300 por millón^(2,11). La GW, 8-10 por millón, y VCS, 3 casos por millón son más frecuentes en el norte de Europa^(2,11). En Asia y Japón es mucho más frecuente el ANCA-MPO que el ANCA-PR3, incluso con el fenotipo de GW^(2,10,11). En España⁽¹⁵⁾ la incidencia anual es 13 por millón y, al contrario que en el norte de Europa, más frecuente la PAM (8/millón frente a 3 la GW y 1,3 la VSC). La incidencia máxima es a partir de los 55 años.

Manifestaciones clínicas

Las VAA generalmente son multisistémicas, aunque ocasionalmente pueden estar limitadas a un sólo órgano, como la vasculitis renal o la GW localizada.

Suelen presentar clínica constitucional o sistémica, incluyendo fiebre o febrícula, malestar general, astenia y adelgazamiento^(9,16,17), y pueden presentar artralgias o artritis y mialgias⁽⁶⁾.

En la GW la afectación de vía aérea, del pulmón o de ambos es prácticamente constante (Tabla 4), aunque puede ser asintomática en un tercio de los casos⁽⁶⁾. La clínica de vía aérea superior consiste en rinorrea purulenta o hemorrágica, úlceras nasales u orales, o dolor facial. Puede verse perforación nasal o destrucción del tabique dando la deformidad en

“silla de montar”, que no es específica de la GW. En algunos pacientes se produce una estenosis subglótica^(6,16,18). Puede haber otitis media bilateral, hipoacusia conductiva o neurosensorial⁽⁶⁾. La afectación pulmonar se traduce en tos, hemoptisis, dolor pleurítico y disnea⁽¹⁶⁾. Se presenta como un síndrome de hemorragia alveolar en un 5-10% de los casos, a veces como primera manifestación^(3,17). La inflamación ocular puede provocar proptosis y diplopía por masas o pseudotumores orbitarios⁽⁶⁾, conjuntivitis, úlceras corneales, epiescleritis, neuritis óptica, vasculitis retiniana o uveítis anterior⁽⁶⁾. Hay una forma de GW localizada, limitada al sistema respiratorio, que supone un 30% de casos⁽¹⁶⁾, aunque muchos pacientes desarrollarán manifestaciones sistémicas en su evolución.

En la VCS se pueden considerar tres fases clínicas: una fase de asma y atopía, que puede durar años o ser simultánea al inicio de la vasculitis, una fase de infiltración tisular por eosinófilos y una fase de vasculitis franca^(12-14,19). La infiltración eosinofílica se caracteriza por eosinofilia periférica, infiltrados pulmonares eosinofílicos o gastroenteritis eosinofílica. En la fase de vasculitis la afectación del sistema respiratorio es constante, con clínica de asma y obstrucción al flujo aéreo y alteraciones radiológicas. Rara vez se asocia a un síndrome de hemorragia alveolar^(14,19). La VCS ANCA-MPO positiva se comporta más como vasculitis que la ANCA negativa⁽⁸⁾.

Hay glomerulonefritis rápidamente progresiva en más del 75-80% de los pacientes con GW y PAM^(6,16) con insuficiencia renal, que suele evolucionar muy rápidamente, y sedimento patológico que suele preceder a la insuficiencia renal, así como hipertensión arterial. La glomerulonefritis es la manifestación que más tarda en responder al tratamiento. Al cicatrizar, los glomérulos esclerosados y fibróticos pueden conducir a una insuficiencia renal progresiva por hiperfiltración⁽⁶⁾. En la VCS es menos frecuente la afectación renal (sobre un 25%).

Las lesiones cutáneas son frecuentes en todas la VAA (en un 50% en algún momento

de su evolución) consisten en púrpura palpable, vesículas, úlceras y nódulos subcutáneos y necrosis a nivel de los dedos^(6,9).

La neuropatía periférica es más frecuente en VCS y PAM (50 -75%) que en la GW (10-50%). Los patrones más comunes son mono-neuritis múltiple y polineuropatía simétrica, con predilección sobre miembros inferiores y en concreto sobre nervio peroneo. Se traduce en dolor, parestesias y paresia^(9,14,19).

El corazón se afecta sólo en un 15% de casos de GW, pero contribuye desproporcionadamente a la mortalidad por lo que hay que hacer periódicamente electrocardiograma y ecocardiograma. En la VCS se afecta hasta en el 50%, por arteritis coronaria o endomiocarditis^(2,14,19), que puede ser asintomática o cursar con insuficiencia cardíaca, isquemia, valvulopatía, arritmias, incluso muerte súbita. Pueden afectarse otros muchos órganos⁽¹⁶⁾ como el SNC, aparato digestivo, aparato genitourinario inferior, parótidas, tiroides, hígado o mama, etc.

Pruebas de laboratorio y ANCA

Los reactantes de fase aguda están elevados aunque su normalidad no descarta el diagnóstico; suele haber leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, y anemia normocítica y normocrómica⁽¹⁷⁾. Si hay afectación renal, y hay que buscarla siempre, habrá elevación de creatinina y de urea sérica, proteinuria leve o moderada, hematuria, leucocituria y cilindros hemáticos, sedimento patológico que precede a la insuficiencia renal. En la VCS es característica la eosinofilia⁽¹⁹⁾, generalmente mayor del 10% y más de 1.500 eosinófilos por microlitro, y aumento de IgE total. La eosinofilia puede desaparecer muy rápidamente con los corticoides⁽¹⁴⁾.

Conviene completar un estudio con perfil hepático, serología a virus B y C, VIH, complemento y panel de autoanticuerpos, especialmente anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimembrana basal, útiles en el diagnóstico diferencial con otras entidades.

Los ANCA son anticuerpos dirigidos frente a proteínas granulares de los neutrófilos y lisosomas de monocitos⁽⁸⁾. Dos de ellos tienen valor diagnóstico en las vasculitis sistémicas de pequeño vaso, proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO)⁽²⁰⁾ y otro, el hLAMP2, está en estudio como marcador de GN pauciinmune⁽¹⁰⁾. Los ANCA pueden determinarse mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) o mediante técnica de ELISA^(6,20). La IFI diferencia tres patrones: cANCA, que se deben sobre todo a ANCA-PR3; pANCA, que pueden deberse a muchos antígenos como elastasa, cathepsina G, lactoferrina, azurocidina o lisozima, pero que en las VAA están dirigidos frente a MPO⁽⁸⁾; ANCA atípico, muy inespecífico pues se debe a muchos anticuerpos, frecuentes en otras patologías inmunomediadas⁽²⁰⁾. La IFI es muy sensible pero poca específica. El ELISA es específico para PR3 o MPO y se usa como prueba de confirmación^(8,20,21). El uso combinado de IFI y ELISA supone el rendimiento óptimo con una S combinada del 86 % y especificidad del 99 %⁽¹⁾. Los ANCA son positivos en el 90 % de la GW sistémica y en el 60-70 % de las localizadas, generalmente ANCA-PR3^(6,8,16,17). En la PAM son positivos en el 70 % de los casos, generalmente ANCA-MPO. En el VCS, en el 50 % (ANCA-MPO y el 10 % ANCA-PR3)⁽⁶⁾ (Tabla 4). Hay ANCA en un 10 a 40 % de pacientes con enfermedad de Goodpasture.

Hay falsos positivos en otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante, infecciones como HIV, tuberculosis, endocarditis y sepsis, y reacciones a drogas como propiltiouracilo y cocaína⁽²⁰⁾. Por ello, por la baja frecuencia de las vasculitis y por la toxicidad asociada a los tratamientos, el diagnóstico requiere confirmación histológica^(6,20,21). No obstante, en situaciones con clínica compatible y riesgo vital, un ANCA (PR3 o MPO) positivo es suficiente para iniciar el tratamiento en lo que se confirma el diagnóstico.

Los ANCA no son idóneos como marcadores de recurrencias. Aunque hay una aso-

ciación entre el aumento del título ANCA o su persistencia con la probabilidad de recurrencia no es tan consistente como para guiar el tratamiento^(20,22).

Radiología torácica

En la GW lo más frecuente son los nódulos o masas, generalmente múltiples, de tamaño entre 1 y 10 cm y localización subpleural o peribroncovascular. La cavitación es frecuente. Son menos frecuentes infiltrados alveolares o intersticiales. La tomografía computarizada torácica (TC) permite una mejor definición de las lesiones: nódulos que pueden estar cavitados o presentar broncograma aéreo; condensación única o múltiple de forma triangular y base pleural correspondiente a infarto; a veces se aprecia un vaso dirigido hacia el nódulo o vasos periféricos de calibre aumentado, irregulares y con forma estrellada. El derrame pleural no es infrecuente (20-50 % de los pacientes), y lo son menos las adenopatías mediastínicas^(6,16,17).

En la VCS hay infiltrados pulmonares parcheados en dos tercios de los pacientes, que pueden ser cambiantes o transitorios^(14,19); son raros los nódulos y la cavitación. Puede haber derrame pleural eosinofílico⁽¹⁴⁾. La TC torácica demuestra los infiltrados alveolares, a veces en vidrio deslustrado, y otras alteraciones poco específicas como infiltrados reticulonodulares, engrosamiento de septos interlobulillares, de paredes bronquiales o de los vasos, linfadenopatía hilar o mediastínica o derrame pleural o pericárdico⁽¹⁴⁾. El SHA cursa con un patrón alveolar o alveolointersticial difuso con predominio basal, y vidrio deslustrado en la TC. La PAM puede cursar con un patrón típico de fibrosis pulmonar, probablemente secundario a episodios repetidos de hemorragia alveolar.

Otras exploraciones

Las pruebas funcionales respiratorias pueden demostrar obstrucción o restricción, a veces con disminución de la difusión. El TC de senos es muy sensible en el diagnóstico de la afectación rinosinusal, aunque es inespecí-

fico. La fibrobroncoscopia está indicada para el diagnóstico diferencial con las infecciones, valorar la vía aérea y permite el diagnóstico de hemorragia alveolar o de eosinofilia pulmonar en la VCS. En la GW puede verse traqueobronquitis, a veces con ulceraciones y pseudotumores, o estenosis traqueobronquiales sin inflamación^(18,23). Es recomendable la biopsia de las lesiones visibles; la biopsia transbronquial es poco rentable aunque junto a los análisis microbiológicos contribuye en el diagnóstico diferencial^(18,23). El diagnóstico histológico de vasculitis ha de buscarse en los órganos afectados: la biopsia renal, muy rentable cuando hay GN, y la pulmonar por videotoracoscopia son las más rentables. Menor rentabilidad y menor riesgo tienen las biopsias de vía aérea superior, de nervio periférico como el sural, o la biopsia cutánea, sobre todo de lesiones recientes^(6,23,24).

Anatomía patológica

La GW se caracteriza por una inflamación panmural necrotizante que afecta a arterias y venas de pequeño o mediano tamaño e inflamación granulomatosa en la pared del vaso y en el tejido circundante⁽⁶⁾. En muestras pulmonares grandes se ve todo el espectro patológico, pero en muestras pequeñas como la biopsia pulmonar transbronquial o biopsias de vía aérea superior no es fácil encontrar granulomas, vasculitis y necrosis. En las biopsias renales se aprecia una glomerulonefritis focal y segmentaria paucimune (pocos depósitos de inmunocomplejos), con formación de semilunas y, en ocasiones, vasculitis arteriolar⁽⁶⁾. Las lesiones son indistinguibles de la glomerulonefritis paucimune o de la PAM. La histología típica de la VCS se caracteriza por tres elementos: vasculitis necrotizante de pequeño vaso afectando arterias, arteriolas, venas y vénulas, a veces con células gigantes, granulomas necrotizantes perivasculares e infiltración por eosinófilos tanto de la pared vascular como del tejido circundante⁽¹⁴⁾. Sin embargo, demostrar los tres elementos no es frecuente, sobre todo en muestras pequeñas⁽¹⁵⁾.

Aproximación diagnóstica

Tres circunstancias complican mucho el diagnóstico de las vasculitis: por un lado, las múltiples manifestaciones con que pueden presentarse; por otro, su rareza o baja incidencia, que hacen mucho más frecuentes otras alternativas diagnósticas; por último, la ausencia de un único criterio o test diagnóstico que pueda confirmarla⁽²⁾. La aproximación diagnóstica varía con la agudeza de los síntomas, su gravedad y la probabilidad clínica de VAA. La biopsia nasal es de bajo riesgo y bajo rendimiento, mientras que la pulmonar es muy rentable, pero de mayor riesgo. La biopsia renal es particularmente útil en la VAA y tiene valor pronóstico⁽⁷⁾. El diagnóstico se ha basado en los criterios de las tablas 2 y 3^(6,25), que no tiene en cuenta los ANCA ni otros marcadores de vasculitis⁽⁵⁾ (Tabla 4). Los ANCA se pueden hacer de forma urgente y, ante clínica sugerente, ANCA-PR3 o ANCA-MPO por ELISA son muy específicos, permitiendo un tratamiento empírico si la gravedad así lo exige, como en la hemorragia alveolar o en la insuficiencia renal rápidamente progresiva^(6,20,21).

Diagnóstico diferencial

Hay otras entidades que pueden dar síntomas similares y son mucho más prevalentes que las VAA, por lo que hay que mantener un alto índice de sospecha sobre las posibles alternativas diagnósticas⁽⁹⁾. El diagnóstico diferencial incluye infecciones como endocarditis, sepsis, micobacterias, hongos, actinomicosis o sífilis, conectivopatías, vasculitis no asociadas a ANCA, enfermedades inflamatorias intestinales, sarcoidosis, lesiones pulmonares por fármacos, cardiopatías, GN de otro origen y neoplasias, especialmente carcinoma epidermoide, linfoma extranodal o granulomatosis linfomatoide. Un cuadro de particular interés son las lesiones nasales ulceradas asociadas al consumo de cocaína, que incluso puede cursar con ANCA, aunque generalmente ANCA atípico^(7,9). En la VCS también hay que incluir en el diagnóstico diferencial otras eosinofilia pulmonares como la neumonía eosinofílica, sín-

TABLA 5. Tratamiento de la vasculitis de Wegener diseminada y otras vasculitis necrotizantes sistémicas de pequeño vaso con afectación grave

Tratamiento de inducción	Ciclofosfamida oral Prednisona	1,5-2 mg/kg/día (hasta 200 mg/d) 1 mg/kg/día (hasta 80 mg/d)
Casos agudos graves (hemorragia alveolar o fracaso renal)	Ciclofosfamida vo o iv Choque de ciclofosfamida Choque de esteroides Plasmaféresis	3- 4 mg/kg/d 0,75 g/m ² 15 mg/kg/d, 3 días 7-10 tratamientos en 14 días
Tratamiento de mantenimiento	Azatioprina o Metotrexate Prednisona	1,5 a 2 mg/kg/d hasta 200 mg 20 a 25 mg/semana (inicio progresivo) 5-10 mg/día

Considerar protección gástrica, prevención de osteoporosis y profilaxis de neumonía por *P. jiroveci*. Ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal, según el valor del aclaramiento de creatinina, y en personas de edad avanzada. En caso de neutropenia (< 4.000/microl), retirar ciclofosfamida o azatioprina y reintroducir tras la recuperación con una dosis un 25% inferior.

drome hipereosinofílico, aspergilosis alérgica, granulomatosis broncocéntrica y parasitosis⁽¹⁴⁾. El diagnóstico de las recurrencias es complejo, pues hay que hacer diagnóstico diferencial entre recurrencia de la enfermedad de base, toxicidad de los fármacos, infección, neoplasia, tromboembolismo o secuelas de la lesión vascular.

Tratamiento

En general se trata con glucocorticoides e inmunosupresores. El tratamiento de las VAA con afectación multisistémica, y como prototipo la GW, se muestra en la tabla 5. Formas más leves se pueden tratar con fármacos menos tóxicos. Hay una fase inicial, de inducción de la remisión, y una fase de mantenimiento.

Tratamiento inicial o de inducción

El tratamiento con el que hay mayor experiencia, y recomendado por la mayoría de autores para inducir la remisión es ciclofosfamida y esteroides^(6,8,26-28). En formas graves, como la hemorragia alveolar o el fracaso renal agudo grave, se administran choques de esteroides y puede aumentarse la dosis de ciclofosfamida

o administrarlo como choque intravenoso (Tabla 5), iniciando el tratamiento oral a las 2-4 semanas^(5,25). La plasmaféresis está indicada en el fracaso renal agudo que precise diálisis y en la hemorragia alveolar^(8,25). La ciclofosfamida en choques intravenosos cada 2-4 semanas tiene una eficacia similar a la ciclofosfamida oral con menor dosis total^(8,29). Se recomienda profilaxis de infección por *P. jiroveci* con trimetoprim sulfametoxazol, prevención de osteoporosis y protección gástrica^(27,28). Estas pautas consiguen mejoría en más del 90% de los pacientes y remisiones completas en el 75% de los casos dentro de los tres a seis primeros meses, tanto en la GW como en la PAM^(8,26-28).

El metotrexate asociado a prednisona puede emplearse como tratamiento de inducción en formas leves o localizadas, con función renal normal^(6,16), a dosis de 0,3 mg/kg/semana (hasta 15 mg/semana), y aumentar 2,5 mg/semana hasta un máximo de 20-25 mg/semana con suplemento de ácido fólico. En estos grupos se ha estudiado micofenolato, etecept, con buena respuesta pero no mejor que el estándar⁽⁸⁾. El rituximab ha demostrado una eficacia similar a la ciclofos-

famida, incluso mejor en casos de recurrencia^(50,51), con lo que puede ser una alternativa, especialmente en casos resistentes a ciclofosfamida. Sin embargo, no hubo diferencias en efectos adversos, sorprendente por la mejor tolerancia previsible del rituximab^(50,51).

El tratamiento principal de la VCS se basa en los corticoides, a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente durante 1-2 meses y luego reducción lenta, y se mantienen durante 12 meses tras alcanzar la remisión⁽¹⁴⁾. Cuando hay vasculitis o no hay respuesta a los esteroides la pauta es similar a la de la GW^(14,32).

Los casos de VAA resistente a ciclofosfamida son raros. La adecuada valoración es esencial pues hay manifestaciones que no remiten a pesar de la mejoría de la inflamación, como puede ser la insuficiencia renal residual, la hipertensión o ciertas manifestaciones neurológicas, y hay que descartar toxicidad farmacológica o infección concomitante. Además es difícil decidir el momento en el que el tratamiento ha fracasado dada la variabilidad en el tiempo de respuesta. Lo primero es comprobar el cumplimiento por el paciente. Como alternativas al régimen estándar se han usado dosis más altas de ciclofosfamida, su administración oral si se inició en choques, azatioprina, la adición de inmunoglobulinas o anti-TNF, fármacos citotóxicos como 17-deoxispargualina (DSG) que suprime IL-1 y tiene efecto antiproliferativo y, más recientemente, rituximab^(8,17,33,34).

Tratamiento de mantenimiento

Una vez alcanzada la remisión, en los tres a seis primeros meses, se debe cambiar la ciclofosfamida por azatioprina o metotrexate^(6,17,27,28). También empieza a haber experiencia con micofenolato, 2 g/día⁽²⁶⁾, y con leflunomida, pero no hay una comparación directa entre los cuatro fármacos⁽³³⁾. Los esteroides se reducen progresivamente y se suspenden a los 6-12 meses^(26,27,33). El inmunosupresor se mantiene al menos de 12 a 24 meses tras la remisión⁽⁶⁾. También el rituximab (500 mg cada

6 meses) se está probando para mantener la remisión⁽³³⁾.

Otros tratamientos

Algunas complicaciones como la estenosis subglótica o a otros niveles de la vía aérea responden mal al tratamiento sistémico y requiere tratamiento endoscópico con inyección intralesional de esteroides, resecciones endoscópicas, prótesis (aunque la vía aérea es muy reactiva y pueden producirse reestenosis) o traqueostomía⁽⁶⁾.

Historia natural y pronóstico

Con anterioridad al tratamiento la mortalidad de las VAA era muy alta, incluso con esteroides, superando el 80 % a 1 año⁽¹⁶⁾. En la actualidad la supervivencia a cinco años está en torno al 80 %⁽³⁵⁾ obteniéndose la remisión en más del 75 % de los pacientes^(6,28). Son indicadores de mal pronóstico la afectación renal importante, la afectación gastrointestinal, la cardiomiopatía y la afectación del SNC en la VCS^(19,32) y en la GW, la insuficiencia renal inicial, la anemia, la edad superior a 52 años, mayor puntuación en la actividad de la vasculitis, leucocitosis y la ausencia de afectación de vía aérea superior^(17,36). Las causas de muerte se deben más a complicaciones del tratamiento, como las infecciones, que a la propia vasculitis (50 % vs 15 %)^(17,36,37). Tras el primer año las causas de muerte más frecuentes fueron las cardiovasculares, neoplasias e infecciones⁽³⁶⁾. La recurrencia se sitúa entre el 40-50 %^(6,17,27), 25 % en la VCS^(2,12,19,32), más frecuentemente en el primer año tras cesar el tratamiento. Puede afectar al mismo órgano inicial o a otros, y hay que diferenciarlas de infecciones o del deterioro por causas no inmunológicas, si es preciso con nueva biopsia. Con el tratamiento el título de ANCA suele disminuir o negativizarse. Aunque la persistencia o aumento de los títulos de ANCA se asocia a recurrencia, hasta un 30-40 % de pacientes con ANCA elevado no tienen ningún otro dato de actividad⁽²⁷⁾, y hay recurrencia en un 10-20 % de pacientes con ANCA negativos. Por ello no

se recomienda basar el tratamiento en los resultados del ANCA, aunque los pacientes con elevación de ANCA requieren cuidadosa monitorización^(6,20).

Es muy frecuente la persistencia de morbilidad clínicamente importante a pesar del control de la inflamación. En la GW las más frecuentes son insuficiencia renal crónica (40 %) a veces con necesidad de diálisis (11 %), hipertensión arterial, hipoacusia, deformidad nasal o estenosis traqueal⁽⁶⁾, secuelas neurológicas o insuficiencia cardíaca^(14,19), y en la VCS asma de difícil control y secuelas neurológicas y cardíacas. También son muy frecuentes las complicaciones del tratamiento como infecciones, cistitis, infertilidad, desarrollo de tumores, especialmente de vejiga y hematológicos, las asociadas a los efectos secundarios de los esteroides^(6,17) y el tromboembolismo venoso.

VASCULITIS QUE AFECTAN A VASOS PULMONARES GRANDES

Vasculitis de Takayasu

La vasculitis de Takayasu, también llamada “enfermedad sin pulsos” o tromboarropatía oclusiva, es una vasculitis sistémica crónica de vaso grande y etiología desconocida, más frecuente en Japón, Asia Oriental, Sudeste Asiático, India y Méjico^(15,38). Afecta más a jóvenes (2^a-3^a década de la vida) con predilección por el sexo femenino⁽³⁹⁾. Afecta sobre todo a la aorta y sus ramas produciendo engrosamiento de la pared, estenosis, trombosis y formación de aneurismas⁽³⁹⁾. La afectación pulmonar es muy frecuente, entre un 14 % y un 100 %⁽³⁹⁾, y puede ser la única manifestación. Se caracteriza por estenosis de arterias pulmonares principales o de sus ramas y aneurismas postestenóticos. Puede ser asintomática o producir dolor torácico, disnea, hemoptisis e hipertensión pulmonar⁽³⁹⁾. El diagnóstico se hace en base a la arteriografía, angio-TC, angio-resonancia magnética y, más recientemente, PET^(1,39,40). El tratamiento se ha basado en los corticoides con respuesta en un 50 % de casos. Cuando se aso-

cián a otros inmunosupresores se emplean metotrexate, azatioprina o micofenolato^(36,39), con mayor tasa de respuestas y más prolongadas⁽³²⁾. La supervivencia global a cinco años es mayor del 80 %^(32,39).

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet (EB)⁽⁴¹⁾ se asocia al HLA B-51 y es más frecuente en Oriente Medio, países del Mediterráneo y Asia Central y Oriental. Es una enfermedad inflamatoria crónica-recurrente de etiología desconocida caracterizada por aftas orales recurrentes, úlceras genitales, uveítis y lesiones cutáneas⁽⁴¹⁾. La arteriopatía pulmonar se produce en un 5 % de los casos^(32,42) consistente en aneurismas de arterias pulmonares y trombosis, y puede haber fístulas arteriobronquiales. La clínica va de asintomático a hemoptisis grave o fatal⁽⁴¹⁾. El riesgo de trombosis arterial y venosa está muy aumentado⁽⁴³⁾. El síndrome de Hughes-Stovin, que cursa con trombosis venosas y aneurismas pulmonares, probablemente es una forma de presentación de la EB. El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas. La afectación grave requiere corticoides a dosis altas, generalmente con inmunosupresores⁽⁴¹⁾. Los aneurismas suelen responder al tratamiento médico desapareciendo o disminuyendo de tamaño^(32,44). El tratamiento quirúrgico y endoarterial es una opción en casos complicados o que no responden, pero debe realizarse con la inflamación controlada para evitar complicaciones y recurrencias, dada la patergia inherente a la enfermedad.

ABREVIACIONES

- SNC: sistema nervioso central.
- ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.
- SHA: síndrome de hemorragia alveolar difusa.
- VAA: vasculitis asociadas a ANCA.
- PAM: poliangeítis microscópica.
- GW: granulomatosis de Wegener.
- VCS: vasculitis de Churg-Strauss.
- ANCA-PR3: ANCA anti-proteinasa 3.

- ANCA-MPO: ANCA antimieloperoxidasa.
- GN: glomerulonefritis.
- hLAMP-2: glicoproteína de membrana lisosomal humana.
- IFI: inmunofluorescencia indirecta.
- TC: tomografía computarizada torácica.
- EB: enfermedad de Behçet.
- ANA: anticuerpos antinucleares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, Cid MC, Cohen-Tervaert JW, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1744-50.
2. Frankel SK, Jayne D. The pulmonary vasculitides. *Clin Chest Med*. 2010;31(3): 519-36.
3. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax*. 2000;55:502-510.
4. Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu JH. Pulmonary involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004;79(9): 1151-7.
5. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):222-7.
6. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117(1):39-50.
7. Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clin & Experimental Immunology*. 2010;160(2):143-60.
8. Mohan N, Kerr GS. ANCA-associated small vessel vasculitis: clinical and therapeutic advances. *Cur Rheum Rep*. 2010; 12(6):406-13.
9. Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin of North Am*. 2010;36(3):491-506.
10. Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: where to go? *Clin & Experimental Immunology*. 2011; 164:Suppl-3.
11. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin of North Am*. 2010;36(3): 447-61.
12. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*. 2003;115(4):284-90.
13. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy & Clin Immun*. 2001;108(2): 175-83.
14. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet*. 2003;361(9357):587-94.
15. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in north-west Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis & Rheum*. 2003;49(3):388-93.
16. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis & Rheum*. 2003;48(8): 2299-309.
17. Bignon D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis & Rheu*. 2004; 51(1):83-91.
18. Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, DeRemee RA. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Resp & Crit Care Med*. 1995; 151:522-6.
19. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999;78(1): 26-37.
20. Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Cur Op Rheum*. 2004;16(1):9-17.
21. Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Test for Idiopathic Vasculitides: Metaanalysis with a focus on Antimyeloperoxidase Antibodies. *J of Rheum*. 2001;28(7): 1584-90.
22. Wiik AS. Autoantibodies in ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin of North Am*. 2010; 36(3):479-89.
23. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross WL. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Europ Resp J*. 1997; 10(12):2738-43.

24. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc of Nephrology: CJASN*. 2010;5(8):1394-400.
25. Savage CO, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. ABC of arterial and vascular disease: vasculitis. *BMJ*. 2000;320(7245):1325-8.
26. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheum*. 2004;51(2):278-83.
27. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114(6):463-9.
28. Jayne D. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J of Med*. 2003;349(1): 36-44.
29. De Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dialysis Transplant*. 2001;16(10):2018-27.
30. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med*. 2010;363(3):221-32.
31. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van PP, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *New Engl J of Med*. 2010;363(3):211-20.
32. Ramsey J, Amari M, Kantrow SP. Pulmonary vasculitis: clinical presentation, differential diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(6):420-8.
33. Holle JU, Wiczorek S, Gross WL. The future of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin of North Am*. 2010;36(3): 609-21.
34. Langford CA, Sneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. *Curr Op Rheum*. 2003;15(1):3-10.
35. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumat*. 2009;48(12): 1560-5.
36. Flossmann O, Berden A, de GK, Hagen C, Harper L, Heijl C, Högund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-94.
37. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, de GK, Savage C, Jayne D, Harper L, European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-43.
38. Arnaud L, Zahr N, Amoura Z. Preventing relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA*. 2011;305 (10):996-7.
39. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*. 2002;55(7):481-6.
40. Zerizer I, Tan K, Khan S, Barwick T, Marzola MC, Rubello D, Al-Nahhas A. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Europ J Radiol*. 2010;73(3):504-9.
41. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *New Engl J Med*. 1999;341(17): 1284-91.
42. Saenz A. Pharmacotherapy for Behcet's syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;3, 2004.
43. Watts RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides. *Curr Op Rheum*. 2003;15(1):11-6.
44. Tunaci M, Ozkorkmaz B, Tunaci A, Gul A, Engin G, Acunas B. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behcet's disease. *Am J Roentgenology*. 1999;172 (3):729-35.

SÍNDROME DE HEMORRAGIA ALVEOLAR Y OTRAS MANIFESTACIONES PULMONARES DE LAS ENFERMEDADES RENALES

Itziar Fernández Ormaechea, Marcel José Rodríguez Guzmán

RESUMEN

El pulmón y el riñón son órganos íntimamente relacionados que fisiológicamente colaboran en diversos procesos como el mantenimiento de la homeostasis interna, a través del equilibrio ácido-base, o en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ambos pueden verse afectados por procesos sistémicos que involucran a los dos órganos concomitantemente, como ocurre en los síndromes renopulmonares, un conjunto de enfermedades que se presentan habitualmente con hemorragia alveolar y glomerulonefritis. En otras ocasiones las alteraciones pulmonares pueden ser consecuencia de la enfermedad renal, ya sea en el contexto de una afectación renal aguda o, con más frecuencia, en enfermedades renales evolucionadas en situación de insuficiencia renal crónica o terminal. Por último, la afectación pulmonar puede ser consecuencia del propio tratamiento instaurado para la enfermedad renal, la diálisis.

SÍNDROME DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Consideraciones generales

El síndrome de hemorragia alveolar (SHA) es un síndrome clínico-patológico que se caracteriza por la presencia de sangre en los espacios alveolares que proviene de los capilares alveolares debido a la existencia de un daño en la circulación alveolar. Clínicamente se caracteriza por la presencia de hemoptisis, infiltrados pulmonares difusos, anemia e insuficiencia respiratoria hipoxémica, que puede llegar a ser grave.

Una gran variedad de patologías pueden asociarse al SHA (Tabla 1). Dentro de estas

encontramos los síndromes renopulmonares que son un grupo heterogéneo de entidades, poco común y potencialmente mortales, que se caracterizan por presentar hemorragia alveolar difusa asociada a glomerulonefritis. La mayoría de estos síndromes se debe a enfermedades autoinmunes, dentro de las cuales destacan las vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (que engloban a la enfermedad de Wegener, la poliangeítis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss), la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, y las conectivopatías (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, polimiositis, etc.).

Se han descrito tres patrones histológicos asociados a esta entidad⁽¹⁾: capilaritis alveolar, hemorragia pulmonar blanda y daño alveolar difuso.

La capilaritis alveolar está caracterizada por un infiltrado neutrofílico del intersticio alveolar que produce una rotura de los capilares y de la membrana alveolocapilar con la consiguiente acumulación de glóbulos rojos en los espacios alveolares. Es el patrón descrito más común⁽¹⁾.

El daño alveolar difuso es el sustrato histológico del síndrome de distrés respiratorio agudo. Está caracterizado por edema intersticial, acompañado de congestión de los capilares alveolares con la formación de microtrombos y de membranas hialinas en el espacio alveolar.

En la hemorragia pulmonar blanda únicamente existe sangrado alveolar, sin apreciarse daño alveolar ni infiltrados inflamatorios.

TABLA 1. Causas de síndrome de hemorragia alveolar difusa según patrones histológicos

Capilaritis	Hemorragia blanda	Daño alveolar difuso
Vasculitis sistémicas	Enfermedades del tejido conectivo	Infecciones
Síndrome de Behçet's	Síndrome de Goodpasture	Cualquier infección que produzca
Croglbulinemia	Lupus eritematoso sistémico	SDRA
Púrpura de Henoch-Scholein		Infecciones oportunistas en
Nefropatía IgA	Fármacos	pacientes inmunodeprimidos
Glomerulonefritis pauciinmune	Anticoagulantes	Infecciones virales
Vasculitis asociadas a ANCA	Antagonistas de los receptores IIA/IIIB	
		Enfermedades del tejido conectivo
Enfermedades del tejido conectivo	Otros	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad mixta del tejido conectivo	Hemosiderosis pulmonar idiopática	Polimiositis
Síndrome de Goodpasture	Leptospirosis	
Síndrome del anticuerpo antifosfolípido primario	Estenosis mitral	Fármacos/Drogas
Artritis reumatoide	Enfermedad pulmonar venooclusiva	Amiodarona
Lupus eritematoso sistémico		Drogas citotóxicas
Esclerodermia		Nitrofurantoina
		Penicilamina
Fármacos		Propiltiuracilo
Difenilhidantoina		Sirolimus
Propiltiuracilo		Cocaína
Toxicidad por ácido retinoico		
Poliangeítis microscópica		Otros
Capilaritis pulmonar aislada		SDRA de cualquier otra causa
		Hemangiomas capilar pulmonar
Otros		Infarto pulmonar
Trasplante autólogo de células hematopoyéticas		Anhídrido trimetilico
Hemosiderosis pulmonar idiopática		Esclerosis tuberosa
Endocarditis infecciosa		
Capilaritis pulmonar aislada		
Leptospirosis		
Rechazo de trasplante pulmonar		

En la tabla 1 se muestran las entidades o agentes causales de SHA según su patrón histológico⁽¹⁾.

En el diagnóstico del SHA es muy importante una historia clínica y una exploración física cuidadosas (valorar la existencia de exposición a tóxicos, drogas, enfermedades previas, valorar la existencia de signos o síntomas de enfermedades subyacentes, etc). La presentación clínica destaca por la presencia de tos, hemoptisis (aunque puede estar ausente hasta en el 33 % de los casos), fiebre de bajo grado, disnea y dolor torácico. En algunas oca-

siones se puede presentar con distrés respiratorio severo requiriendo ventilación mecánica. La radiografía de tórax no es específica y puede presentar infiltrados alveolares parchados, focales o difusos, uni- o bilaterales. La alteración analítica más común es la anemia y la velocidad de sedimentación suele estar elevada (sobre todo en casos en los que la hemorragia alveolar está causada por una enfermedad sistémica). Los estudios serológicos para enfermedades del tejido conectivo y vasculitis (ANA, FR, ANCA, etc.) pueden ser útiles para el diagnóstico. En los síndromes

renopulmonares existe elevación de las cifras de creatinina y alteraciones en el análisis de orina. Desde el punto de vista de función pulmonar existe hipoxemia en rango variable y clásicamente se ha descrito un aumento de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, sin embargo, en muchos pacientes no es posible llevar a cabo esta prueba por la severidad de la afectación.

El diagnóstico de hemorragia alveolar se establece con el lavado broncoalveolar del segmento pulmonar más afecto. La hemorragia se confirma cuando las alícuotas del lavado son progresivamente más hemorrágicas. También es característica la presencia de hemosiderófagos en el lavado broncoalveolar. Se deben enviar siempre muestras para microbiología incluyendo bacterias atípicas, virus y hongos para excluir infecciones.

En ocasiones es necesario recurrir a una biopsia pulmonar abierta cuando las distintas pruebas complementarias no sirven para aclarar el diagnóstico. La biopsia transbronquial a menudo es insuficiente. Si se sospecha un síndrome renopulmonar, la biopsia renal parece ser la opción ideal debido a que es más rentable y presenta menores complicaciones⁽²⁾.

A continuación se describen brevemente algunas de las entidades más representativas del grupo de síndromes renopulmonares. La hemorragia alveolar relacionada con enfermedades del tejido conectivo se tratará en el correspondiente capítulo.

Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (enfermedad de Goodpasture)

A pesar de ser la entidad menos frecuente, es el prototipo clínico del síndrome renopulmonar. Está producida, como su nombre indica, por el depósito de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG). Estos anticuerpos tienen como diana el dominio NC1 de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV⁽³⁾.

Descrita por Goodpasture durante una epidemia de *Influenza* en 1919, el epónimo fue acuñado por Stanton y Tange en 1958. En la



FIGURA 1. Hemorragia alveolar difusa en paciente diagnosticado de síndrome de Goodpasture.

década de los sesenta se descubrieron los anti-MBG, lo que ayudó a entender la patogénesis de esta enfermedad.

Es una enfermedad rara (con una incidencia de menos de 0,5-1 caso por millón de habitantes) y de hombres jóvenes (alrededor de 30 años, con una tasa hombre: mujer de 2-9:1).

La expresión clínica se limita a los pulmones y los riñones. La implicación pulmonar está presente en el 70% de los casos, en forma de hemorragia alveolar difusa, sin arteritis, aunque puede existir capilaritis focal. Las manifestaciones clínicas incluyen tos, disnea, hemoptisis y en algunos casos fiebre. En la radiografía de tórax los infiltrados pulmonares difusos son la alteración más frecuente (Fig. 1). Se han descrito algunos casos en los que la enfermedad pulmonar predomina sobre la afectación renal⁽⁴⁾ pero en general, esto es excepcional. Muchos de estos pacientes tienen además daño pulmonar secundario a otras causas (tabaco, cocaína, infecciones, etc.), dato que podría estar implicado en la patogenia de la enfermedad, ya que no todos los pacientes con enfermedad por anti-MBG desarrollan lesiones pulmonares.

El depósito glomerular da lugar a la producción de una glomerulonefritis rápidamente progresiva. La glomerulonefritis aguda debida a anti-MBG es rara, representando el 1-2% de todos los casos de glomerulonefritis. La presentación de la enfermedad renal es idéntica

a otras formas de glomerulonefritis rápidamente progresiva, con síndrome nefrítico y fallo renal agudo.

Para el diagnóstico es de gran ayuda la presencia de anti-MBG circulantes en plasma (más del 90 % de los pacientes los presenta). En algunos casos aislados puede haber también positividad para ANCA. En pacientes con anti-MBG negativos, la biopsia renal o pulmonar con inmunofluorescencia revela un depósito lineal típico de anticuerpos IgG en la membrana basal alveolar o glomerular, lo que confirma el diagnóstico.

El tratamiento debe ser instaurado precozmente e incluye corticosteroides, inmunosupresores y plasmaféresis.

A diferencia de las vasculitis, esta entidad habitualmente no se acompaña de malestar general, pérdida de peso ni de artralgias, por lo que si están presentes debe hacernos pensar en otras posibilidades diagnósticas.

Vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (enfermedad de Wegener, poliangeítis microscópica y síndrome de Churg-Strauss)

Son síndromes que tienen una inmunofluorescencia con ausencia o muy escasos depósitos inmunológicos en los capilares, de ahí el término pauciinmune, con ANCA positivos⁽⁵⁾. De ellos, la poliangeítis microscópica, que se trata en este capítulo, cursa característicamente con hemorragia pulmonar además de estar asociada casi siempre a una glomerulonefritis necrotizante segmentaria, mientras que las otras vasculitis dan con mayor frecuencia otras manifestaciones de pulmón y vía aérea, y se describen en el capítulo de vasculitis pulmonares.

Poliangeítis microscópica

Es una vasculitis sistémica necrosante pauciinmune, que afecta a la microvasculatura (arteriolas, capilares y vénulas). Inicialmente se consideraba un tipo de poliarteritis nodosa; sin embargo, después del consenso de Chapel Hill⁽⁶⁾, fue identificada como una entidad diferente. Actualmente forma parte del espec-

tro de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Se diferencia por presentar un patrón ANCA perinuclear (p-ANCA) con inmunofluorescencia indirecta, dirigidos frente a la mieloperoxidasa de los neutrófilos (MPO- ANCA).

Afecta con más frecuencia a individuos en torno a los 50 años, aunque ha sido descrita en todos los rangos de edad.

Es característico un cuadro prodrómico con pérdida de peso, mialgias y artralgias que puede preceder al diagnóstico hasta en 2 años.

Desde el punto de vista respiratorio la lesión pulmonar más común es la capilaritis con hemorragia alveolar, con o sin arteritis necrosante. Más de una tercera parte de los pacientes pueden presentar como síntoma inicial del cuadro una hemorragia alveolar difusa, manifestación pulmonar más característica, con una mortalidad de alrededor del 25 %⁽⁷⁾. La vía aérea superior está casi siempre respetada. En la radiografía destacan opacidades parcheadas, nodulares e irregulares.

Clínicamente, el riñón se encuentra involucrado en un 90 % de los casos descritos, como una glomerulonefritis focal y segmentaria, necrotizante pauciinmune. El curso es más prolongado que el de la enfermedad de Wegener.

Al igual que en la Enfermedad de Wegener se pueden ver afectados otros órganos (piel, sistema nervioso, aparato digestivo, etc.).

El tratamiento incluye la combinación de corticosteroides e inmunosupresores. En la hemorragia alveolar se utiliza la plasmaféresis para disminuir la concentración de los p-ANCA ya que se ha demostrado su papel patogénico. En los casos de hemorragia alveolar severa con fallo respiratorio grave debe utilizarse factor VIIa recombinante.

OTRAS MANIFESTACIONES PULMONARES DE LAS ENFERMEDADES RENALES

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente en pacientes graves

ingresados en una unidad de cuidados intensivos. En un estudio multicéntrico se objetivó que hasta el 6% de los pacientes ingresados en cuidados intensivos tenían una IRA grave con necesidad de diálisis⁽⁶⁾. Esta afectación renal en pacientes con insuficiencia respiratoria que precisan ventilación mecánica, puede tener implicaciones terapéuticas, pudiendo ocasionar modificaciones de los parámetros ventilatorios⁽⁹⁾ (Tabla 2).

Se trata de pacientes en los que existe edema intersticial y alveolar, llegando en ocasiones a presentar derrame pleural, todo ello consecuencia de una sobrecarga de volumen, unido a una hipoalbuminemia con la consiguiente disminución de la presión oncótica del plasma. En esta situación se produce una alteración ventilatoria restrictiva y una alteración del intercambio gaseoso, que pueden llevar a la aparición de una insuficiencia respiratoria aguda, o al empeoramiento de la ya existente.

El edema también está presente en la mucosa de la vía aérea, pudiendo dar lugar a una reducción del diámetro efectivo de la misma y predisponiendo al atrapamiento aéreo y al desarrollo de auto-PEEP.

Además, la acidosis metabólica secundaria a la IRA provoca un aumento de la demanda respiratoria para tratar de conseguir una alcalosis metabólica compensadora para el mantenimiento de un adecuado pH. Esto puede ocasionar una desestabilización del paciente respiratoriamente inestable o con poca reserva respiratoria.

Todas estas alteraciones pulmonares provocan modificaciones en el manejo de la ventilación mecánica de estos pacientes. Por un lado suelen ser necesarias presiones más elevadas que en otros pacientes para mantener el mismo nivel de ventilación, debido a la existencia de edema pulmonar que disminuye la distensibilidad. Y por otro lado, en presencia de acidosis metabólica, la utilización de estrategias de protección pulmonar como la ventilación a volumen corriente bajo (en el daño pulmonar agudo o el síndrome de distrés respiratorio del adulto), puede empeorar la aci-

TABLA 2. Alteraciones respiratorias y sus causas en la insuficiencia renal aguda

Disminución de la distensibilidad:

- Causas intrapulmonares:
 - Edema pulmonar
 - Edema de la vía aérea
- Causas extrapulmonares:
 - Derrame pleural
 - Derrame pericárdico
 - Edema de la pared torácica

Aumento de la resistencia de la vía aérea:

- Edema de la vía aérea
- Disminución de los volúmenes pulmonares

Acidosis metabólica:

- Disminución de la excreción de ácidos y productos metabólicos

demia debido a la hipercapnia permisiva. En los pacientes en los que es necesaria este tipo de ventilación se pueden utilizar soluciones de diálisis con alta concentración de bicarbonato para la compensación de la hipercapnia.

El destete en estos pacientes también es más complicado y con un mayor riesgo de fracaso, sobre todo en pacientes con trastornos respiratorios obstructivos graves o SDRA, porque en presencia de acidosis metabólica los requerimientos de ventilación-minuto pueden ser mayores que en un paciente sin insuficiencia renal. En estos casos se aconseja diferir el destete hasta que exista una mejoría del problema renal o respiratorio.

En pacientes con IRA la mortalidad está en torno a un 8%. Cuando se complica con un fallo respiratorio, circulatorio o hepático su mortalidad aumenta a un 70%. La neumonía y el síndrome de distrés respiratorio del adulto son las principales causas de muerte en estos pacientes.

Insuficiencia renal crónica

Infecciones

Las infecciones respiratorias son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en

pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), sobre todo en los que están en diálisis y en pacientes con síndrome nefrótico, en los que existe mayor grado de inmunodepresión.

Algunas posibles causas del aumento del riesgo de infección respiratoria son las alteraciones de la función pulmonar, la depresión de la inmunidad celular y humoral y un mal funcionamiento de la función fagocítica celular, con mayor riesgo en pacientes que tienen una enfermedad pulmonar previa.

Las infecciones son la segunda causa de muerte en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), en primer lugar debido a bacteriemia/sepsis, siendo la segunda causa la infección pulmonar⁽¹⁰⁾. Comparando con la población general sin insuficiencia renal, los pacientes con IRC o ERT tienen un mayor riesgo de contraer infecciones bacterianas, sobre todo del tracto urinario, neumonía y sepsis⁽¹¹⁾. El riesgo de neumonía es 3 veces mayor en pacientes con IRC, y 5 veces mayor en pacientes con ERT que en la población general, y en los pacientes en diálisis la mortalidad por infección respiratoria es aproximadamente 10 veces mayor que en la población general a pesar de la estratificación por edad⁽¹²⁾.

En un estudio con 433 pacientes en diálisis seguidos durante 9 años, la infección bacteriana más frecuente fue el absceso vascular (20%), seguido de las neumonías (13%). Un dato interesante de este estudio es que los agentes patógenos aislados en la neumonía extrahospitalaria y la nosocomial en estos pacientes fueron similares, dato a tener en cuenta a la hora de pautar el tratamiento antibiótico⁽¹³⁾.

Entre las infecciones respiratorias, el empiema pleural es una causa frecuente de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica. En un estudio en pacientes con IRC estadio IV (prediálisis) y en pacientes con ERT en diálisis, se objetivó que la mayor parte de los empiemas eran secundarios a neumonía y que existen claras diferencias en los patógenos aislados en estos pacientes con respecto a los de los empiemas de la población general. Los

organismos gram negativos aerobios fueron los patógenos predominantes en pacientes con IRC grado IV (67%) y los organismos aeróbicos gram positivos en pacientes con ERT en diálisis (54%, siendo un 67% de éstos *Staphylococcus aureus*), explicándose esta diferencia entre ambos grupos probablemente por el catéter de diálisis o la propia diálisis⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico de infección respiratoria se realiza igual que en pacientes sin insuficiencia renal, aunque a veces es necesario un mayor grado de sospecha porque muchos de estos pacientes son diabéticos o tienen cierto grado de inmunodeficiencia. En cuanto a los antibióticos es necesario prestar atención a las dosis para ajustarlas a la función renal.

Mención aparte merece la tuberculosis. Los pacientes en diálisis parecen tener mayor riesgo de desarrollar tuberculosis. En un estudio de 110 pacientes en hemodiálisis a los que se siguió durante 12 años, se encontró una incidencia del 24%, presentando la mayoría de los pacientes afectación pulmonar (70%)⁽¹⁵⁾. Según algunos estudios, el riesgo de padecer tuberculosis se multiplica entre 7 y 52 veces en pacientes con IRC y en diálisis en comparación con la población general⁽¹⁶⁾. Existe una mayor susceptibilidad a la tuberculosis durante los 6 primeros meses después del inicio de la hemodiálisis.

La clínica muchas veces es inespecífica por lo que es importante un alto grado de sospecha, y existe afectación extrapulmonar con mayor frecuencia (linfadenitis, peritonitis – sobre todo en pacientes sometidos a diálisis peritoneal).

El tratamiento para pacientes en diálisis es el mismo que para pacientes sin diálisis, con ajustes de dosis.

En pacientes en tratamiento con diálisis se recomienda quimioprofilaxis para tuberculosis cuando la prueba de Mantoux sea positiva y tengan lesiones cicatriciales en la radiografía sugestivas de una tuberculosis antigua. Hasta un 30 - 40% de los pacientes en hemodiálisis presentan anergia, por lo que el interferón gamma puede ser útil en el diagnóstico.

No se tratarán en este apartado las infecciones en pacientes con trasplante renal, en quienes el estudio de las infecciones respiratorias merecería un capítulo aparte.

Edema agudo de pulmón

La alteración pulmonar más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, tanto aguda como crónica, es el edema agudo de pulmón.

Los factores que favorecen el edema de pulmón en la insuficiencia renal son la sobrecarga de volumen, la hipoproteïnemia con disminución de la presión oncótica del plasma y la función deprimida del miocardio producida por la uremia.

En algunos casos existe una permeabilidad capilar anormal, secundaria a una inflamación pulmonar (neumonitis) como consecuencia del acúmulo de productos nitrogenados. En estos pacientes se puede encontrar que el líquido del edema pulmonar presenta un alto contenido en proteínas, con presiones diastólicas en la arteria pulmonar normales y sin que exista hipervolemia ni otros datos de insuficiencia cardíaca. Es lo que se conoce como pulmón urémico. Este edema exudativo normalmente es completamente reabsorbido pero en casos crónicos persistentes se puede organizar y dar lugar a cambios fibróticos en el intersticio y al depósito de hemoderina en los alveolos.

No existen hallazgos radiológicos específicos del edema pulmonar en la uremia. La presentación clínica de este edema de pulmón urémico tampoco es específica. En estadios iniciales puede encontrarse una disminución de la difusión para el monóxido de carbono, si bien en ERT la difusión siempre está disminuida.

Dado que en pacientes con insuficiencia renal es frecuente el fallo del ventrículo izquierdo u otras enfermedades cardíacas, la diferenciación de ambos tipos de edema de pulmón no siempre es fácil.

Derrame pleural

Los derrames pleurales son frecuentes en pacientes con enfermedades renales, y pue-

den tratarse tanto de exudados como de trasudados.

Trasudado

Los trasudados son frecuentes en pacientes con enfermedades renales terminales como consecuencia de la hipervolemia y de la insuficiencia cardíaca. También son frecuentes en el síndrome nefrótico, donde normalmente son bilaterales y subpulmonares, y son debidos a la hipoalbuminemia. En este caso se debe sospechar la posibilidad de una embolia pulmonar, sobre todo si el derrame es unilateral, ya que el tromboembolismo pulmonar está asociado con frecuencia a este síndrome (30%).

Si se trata de un derrame grande, de repetición y que produce síntomas, está indicada la pleurodesis. Como tratamiento no están indicadas las toracocentesis de repetición ya que pueden producir una depleción de proteínas.

Existen casos descritos en la literatura de hidrotórax masivos agudos en pacientes sometidos a diálisis peritoneal (ocurre en menos del 2% de los pacientes)⁽¹⁷⁾. Es más frecuente en el hemitórax derecho y se suele desarrollar entre 15 días y 1 año después de iniciar la diálisis peritoneal. El líquido es bioquímicamente similar al líquido de diálisis. La patogénesis no está completamente aclarada, podría deberse a una transferencia del líquido de diálisis hasta el espacio pleural a través de los linfáticos frénicos o bien deberse a defectos anatómicos en el diafragma tendinoso. El tratamiento incluye la suspensión de la diálisis, aunque el catéter debe mantenerse ya que ayuda al drenaje del líquido. También puede ser necesaria la realización de una toracocentesis evacuadora si los síntomas son severos. La pleurodesis y la corrección quirúrgica pueden llegar a ser una opción en caso graves.

El urinotórax o colección de orina en el espacio pleural es una rara complicación de la uropatía obstructiva. El líquido de un urinotórax generalmente es un trasudado, aunque a veces el nivel de lactato deshidrogenasa puede estar elevado, causando una clasificación erró-

nea como exudado. El olor amoniacal del trasudado y el cociente creatinina pleura/suero > 1 (normalmente es 1, pero en el urinotórax puede llegar a ser hasta 10) contribuyen al diagnóstico⁽¹⁸⁾.

Exudado

Los derrames pleurales tipo exudado suelen ser secundarios una inflamación pleural secundaria a la uremia (pleuritis urémica). Se trata de un exudado de predominio linfocitario y la biopsia pleural es compatible con pleuritis fibrinosa. Estos derrames suelen ser grandes, bilaterales en un 20% y con apariencia serohemática o francamente hemorrágica, y se pueden asociar a dolor pleurítico y roce pleural. La patogénesis no está clara, probablemente esté relacionada con el efecto de toxinas metabólicas retenidas. Con frecuencia se resuelve espontáneamente en semanas, pero en hasta un 25% de los casos puede persistir, progresar o recurrir. En casos de derrames recurrentes o sintomáticos la pleurodesis puede llegar a ser necesaria. Pueden complicarse con un empiema o evolucionar a un fibrotórax, llegando a precisar decorticación. Aproximadamente del 20 al 40% de los pacientes que mueren de una insuficiencia renal crónica presentan pleuritis fibrinosa en la autopsia.

Calcificaciones pulmonares

La causa más frecuente de calcificación metastásica pulmonar (depósito de sales de calcio en el tejido sano pulmonar) es con diferencia la hemodiálisis en pacientes con IRC. El grado de calcificación macroscópica no se correlaciona necesariamente con la sintomatología, habiendo pacientes asintomáticos con calcificaciones extensas, mientras otros con radiografía normal o alteraciones más sutiles pueden presentar mayor afectación clínica. El curso clínico en la mayoría de los pacientes es benigno, pero existen casos con mala evolución.

Los factores que predisponen a la calcificación metastásica en pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis son: la acidosis, que

incrementa la resorción de calcio y fosfato del hueso, el hiperparatiroidismo secundario (y posteriormente terciario) que provoca también un aumento de la liberación de calcio y fósforo del hueso, la alcalosis intermitente que se produce en pacientes sometidos a hemodiálisis con bicarbonato que predispone a la precipitación de las sales de calcio y la disminución del filtrado glomerular de fosfato predispone a una elevación del producto calcio-fosfato en sangre⁽¹⁹⁾.

Las calcificaciones pulmonares se localizan con más frecuencia en los lóbulos superiores. Las sales de calcio precipitan en ambientes alcalinos, y se especula que en los lóbulos superiores podría existir un pH ligeramente más elevado que en los lóbulos inferiores debido a una mayor relación ventilación-perfusión en los vértices con respecto a las bases, lo que favorecería la precipitación en esta zona.

La radiografía de tórax es poco sensible para el diagnóstico de calcificaciones parenquimatosas difusas, pudiendo ser normal, o en otros casos confundirse con otros procesos, por lo que son necesarias otras técnicas diagnósticas. La tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) es más efectiva para detectar calcificaciones⁽²⁰⁾. Existen varios patrones pulmonares de calcificación parenquimatosa no excluyentes entre sí en la TC: a) múltiples nódulos de distribución difusa, b) áreas de opacificación en vidrio deslustrado difusas o parcheadas y c) áreas relativamente densas de consolidación que pueden simular una neumonía. También puede existir un patrón de calcificación nodular en anillo. Además se puede observar calcificación de las paredes traquebronquiales y de las paredes de los vasos torácicos.

En estadios iniciales, las pruebas de función pulmonar son normales pero a medida que las calcificaciones pulmonares son más extensas dan lugar a una insuficiencia ventilatoria restrictiva, descenso de la capacidad de difusión de CO e hipoxemia; más raramente pueden producir insuficiencia respiratoria progresiva y la muerte.

Síndrome de apnea del sueño

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es extremadamente común en pacientes con IRC. Su prevalencia es unas 10 veces mayor en pacientes con ERT que en la población general⁽²¹⁾, y otros estudios han encontrado que más del 70% de los pacientes en diálisis tienen SAHS⁽²²⁾. Pero no sólo existe un aumento de la prevalencia de SAHS en enfermedades renales terminales; hay estudios que muestran que también existe un mayor riesgo de SAHS en pacientes con enfermedades renales en fase inicial en comparación con la población general⁽²³⁾.

Otros trastornos del sueño como el insomnio o el síndrome de movimientos periódicos de las piernas también son frecuentes⁽²²⁾.

Se han propuesto varias explicaciones para esta asociación entre IRC y SAHS. Una es la elevación de toxinas urémicas, de hecho se ha visto que la hemodiálisis diaria nocturna puede mejorar los trastornos de sueño en comparación con la diálisis convencional⁽²⁴⁾, ya que es una técnica que permite una mejor eliminación de dichas toxinas. Otra teoría sería el inadecuado control central de la respiración por alteración de la quimiosensibilidad.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes en hemodiálisis y el SAHS se asocia a un aumento de morbilidad cardiovascular, por lo que el SAHS podría contribuir a aumentar la mortalidad en estos pacientes. Además, se ha postulado que el SAHS podría contribuir a la progresión de la propia insuficiencia renal.

Como en los pacientes sin problemas renales asociados, el tratamiento con CPAP es efectivo. También se ha postulado que el trasplante renal puede mejorar los trastornos respiratorios del sueño⁽²⁵⁾.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente en pacientes sometidos a hemodiálisis pero escasamente diagnosticada, y se asocia con un aumento de la morbi-

lidad y una reducción de la supervivencia. La incidencia de hipertensión pulmonar entre pacientes con ERT en tratamiento con hemodiálisis mediante fístula arteriovenosa es alta, casi del 40%⁽²⁶⁾. Se ha visto que la fístula arteriovenosa está implicada en la patogénesis de la hipertensión pulmonar, ya que en estos pacientes su circulación pulmonar no es capaz de compensar el aumento del gasto cardíaco producido por la fístula. De hecho, se ha objetivado que presentan un aumento de los niveles plasmáticos de endotelina y una disminución de la producción de NO, y esta disfunción endotelial podría reducir la capacidad de compensación de su circulación pulmonar⁽²⁷⁾. El cierre temporal de la fístula y el trasplante renal se ha demostrado que disminuyen significativamente las cifras de hipertensión pulmonar.

Otras causas propuestas para el desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con IRC son la exposición continua a agresiones a la que se ve sometido el pulmón (la presencia de hipertensión pulmonar está relacionada con el tiempo de hemodiálisis⁽²⁸⁾), las alteraciones metabólicas y hormonales que pueden conducir a vasoconstricción pulmonar arterial y las calcificaciones pulmonares.

Tromboembolismo pulmonar

En el síndrome nefrótico existe un estado de hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo de que se produzcan fenómenos tromboembólicos. La trombosis de la vena renal es una complicación frecuente, sobre todo en aquellos con nefropatía membranosa. Puede ser uni- o bilateral y llegar a extenderse hasta la vena cava. En esta situación puede existir embolismo pulmonar hasta en un tercio de los pacientes. En estos pacientes también está incrementada la incidencia de trombosis venosa profunda distinta de las venas renales⁽³⁹⁾. La mortalidad en pacientes con síndrome nefrótico con complicaciones tromboembólicas está aumentada, siendo el tromboembolismo pulmonar la principal causa de muerte.

También existe un aumento del riesgo de trombosis pulmonar cuando se producen trombosis de las fístulas de hemodiálisis. Es una complicación relativamente frecuente y que requiere tratamiento con trombólisis o trombectomía⁽⁵⁰⁾.

EFFECTOS DE LA DIÁLISIS EN LA FUNCIÓN PULMONAR

Hipoxemia inducida por la diálisis

Durante la diálisis se produce una hipoxemia de intensidad variable en la mayor parte de los pacientes. Se han propuesto múltiples mecanismos para explicarlo, pero las causas más importantes y mejor documentadas son la hipoventilación alveolar secundaria al descenso de CO_2 que se produce durante la diálisis, con acetato debido a la difusión del CO_2 en el líquido de diálisis, y una alteración de la ventilación-perfusión como resultado de la activación del complemento, que ocasiona una activación de leucocitos y una quimiotaxis intrapulmonar, con la liberación de mediadores inflamatorios y radicales de oxígeno. Estos mediadores producen una inflamación local, hipertensión pulmonar y cierto grado de hipoxemia⁽⁵¹⁾.

Durante la diálisis la mayor parte de los pacientes sufren una reducción de la PaO_2 que puede llegar a ser de hasta un 25 %, hipoxemia que puede llegar a ser importante en pacientes con patología cardiopulmonar previa. Este descenso comienza a los pocos minutos del inicio de la diálisis, alcanza una meseta a los 30 - 60 minutos y se mantiene durante todo el procedimiento. La severidad de la hipoxemia varía de acuerdo con el tipo de membrana de diálisis utilizada (mayor hipoxemia con membranas bioincompatibles) y la composición química del líquido de diálisis. Con la solución de acetato se produce un mayor descenso de PaCO_2 , con una mayor hipoventilación, siendo mínima con el tampón de bicarbonato. Por tanto, la elección del tipo de membrana y de fluido de diálisis debería tenerse en cuenta en pacientes con patología

cardiopulmonar previa, en los que serían preferibles los filtros de celulosa o poliacrilonitrilo y la solución de diálisis con bicarbonato⁽⁵²⁾. También podría ser necesario oxígeno suplementario en algunos pacientes durante la hemodiálisis.

Alteraciones del patrón respiratorio

Durante la diálisis con solución de acetato se han visto importantes variaciones en el volumen corriente de respiración a respiración, y también respiración periódica y apneas que a veces pueden ser superiores a 10 segundos. Estas alteraciones se producen por la combinación de la pérdida de CO_2 hacia el líquido de diálisis y la hipoxemia moderada.

Otras alteraciones en la función pulmonar

Otros cambios que también se han observado en la función pulmonar son una leve disminución en los volúmenes espirométricos y sobre todo una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Además, la activación periódica del complemento mediante la diálisis con membranas bioincompatibles parece tener consecuencias a largo plazo, con la activación de mecanismos inflamatorios que pueden dar lugar al desarrollo de una fibrosis pulmonar.

Diálisis peritoneal

En la diálisis peritoneal se introducen en torno a 2-3 litros de líquido de diálisis en la cavidad peritoneal, lo que produce reducciones moderadas de la capacidad vital y la capacidad pulmonar total. También da lugar a reducciones de la presión inspiratoria máxima y de los volúmenes pulmonares. La disfunción diafragmática que se observa durante la diálisis peritoneal es el resultado de las alteraciones físicas resultantes de la infusión del líquido en la cavidad peritoneal. Los cambios agudos son más frecuentes las primeras dos semanas, con normalización posterior en probable relación con la adaptación de la pared abdominal y del diafragma al incremento de la presión intra-abdominal. Los pacientes con

diálisis peritoneal a largo plazo pueden llegar a desarrollar insuficiencia ventilatoria restrictiva extrapulmonar, mientras que el efecto sobre la función pulmonar es mínimo.

BIBLIOGRAFÍA

- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010;137(5):1164-1171.
- Newsome BR, Morales JE. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *South Med J*. 2011;104(4):269-274.
- Kalluri BG, et al. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:1178-1185
- Lazor R, et al. Alveolar hemorrhage in antibasement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:181-93.
- Jayne DR, Rasmussen N. Treatment of anti-neutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:737-747.
- Jennette JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37(2):187-92.
- Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax*. 2000;55(6):502-510
- Uchino S. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-818.
- Pierson DJ. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respir Care*. 2006; 51(4):413-22.
- United States Renal Data System. Excerpts from theUSRDS 2009 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(Suppl 1): S1.
- Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006; 13:199.
- Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2001;120:1883-1887.
- Berman SJ, Johnson EW, Nakatsu C, Alkan M, Chen R, LeDuc J. Burden of infection in patients with end-stage renal disease requiring long-term dialysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1747-53.
- Chen CH, Hsu WH, Chen HJ, et al. Different bacteriology and prognosis of thoracic empyemas between patients with chronic and end-stage renal disease. *Chest*. 2007;132:532-539.
- Cengiz K. Increased incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Nephron*. 1996;73:421.
- Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial*. 2003;16(1):38-44.
- Nomoto Y, Suga T, Nakajima K, Sakai H, Osawa G, Ota K, et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis- A collaborative study of 161 centers. *Am J Nephrol*. 1989;9: 363-67.
- Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Urinothorax: case report and review of the literature with emphasis on biochemical diagnosis. *Respiration*. 2004;71(5):533-536.
- Chan ED, et al. State of the art: Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165: 1654-69.
- Lingam RK, et al. Metastatic pulmonary calcification in renal failure: a new TRC pattern. *Br J Radiol*. 2002;75:74-7
- Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17(2):109-114.
- Jurado-Gómez B, et al. Trastornos del sueño en pacientes en lista de espera de trasplante renal. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(7):371-5.
- Sim JJ, Rasgon SA, Kujubu DA, Kumar VA, et al. Sleep apnea in early and advanced chronic kidney disease. *Chest*. 2009;135:710-716. Hanly P, et al.
- Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med*. 2001;344:102-7.
- Langevin B, et al. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease: cure after renal transplantation. *Chest*. 1993;103:1330-5.
- Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2003;123:1577-1582.
- Nakhoul F, et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1686-1692.

28. HavlucucY, et al. Pulmonary hipertensión in patients with chronic renal failure. *Respiration*. 2007;74:503-510.
29. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kydney Int*. 1985;28:429-439.
30. Grebenyuk LA, et al. Pulmonary embolism following successful thrombectomy of an arteriovenous dialysis fistula. *J Vasc Access*. 2009; 10(1):59-61.
31. Romaldini H, et al. The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(5):780-784.
32. Munger MA, et al. Cardiopulmonary events during hemodialysis: effects of dialysis membranes and dialysate buffers. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):130-139.

LA AFECTACIÓN RESPIRATORIA EN LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

M^a Teresa Río Ramírez, Beatriz Gil Marín, Beatriz Jara Chinarro

RESUMEN

Los síntomas extradigestivos del reflujo gastroesofágico (RGE) se presentan tanto en pacientes con síntomas típicos de la enfermedad como en los que no los refieren. Los síntomas respiratorios más frecuentes son dolor torácico, laringitis, tos crónica y asma, aunque también se ha relacionado con enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La incidencia de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) oscila entre el 21 % y el 41 %, aumentan con la duración de la enfermedad intestinal y son más frecuentes globalmente en la enfermedad de Crohn (EC) que en la colitis ulcerosa (CU). Sin embargo, la clínica respiratoria y el deterioro pulmonar se asocian más a la CU que a la EC. La enfermedad hepática avanzada con cirrosis se puede asociar con una elevación de resistencias vasculares pulmonares (RVP) resultando en hipertensión portopulmonar (HPP) con incidencias alrededor del 4 %. El síndrome hepatopulmonar (SHP) se asocia a vasodilatación pulmonar con afectación de la oxigenación y puede presentarse en pacientes con hipertensión portal no cirrótica y en cirróticos compensados, con una prevalencia de hasta un 20 %. Las complicaciones pulmonares de las pancreatitis se producen sobre todo en los casos graves. La insuficiencia respiratoria constituye un factor asociado a mal pronóstico y a mortalidad hasta en un 25 % de los casos.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas respiratorias en determinadas enfermedades digestivas con-

forman cuadros cuya asociación en la práctica clínica habitual es frecuente y no se deben pasar por alto en el manejo global del paciente. El reflujo gastroesofágico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad hepática avanzada, asociada o no a hipertensión portal y las pancreatitis son el objetivo de este capítulo, en el que se realiza una descripción de las más significativas, se revisa la fisiopatología, su diagnóstico clínico y los aspectos terapéuticos más relevantes en el momento actual. Se excluyen del capítulo, por su extensión y por sus propias características intrínsecas, el déficit de α_1 -antitripsina y la fibrosis quística.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Un consenso internacional en el año 2006, definió la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) como “una condición que se desarrolla cuando el reflujo gástrico causa problemas clínicos y complicaciones”⁽¹⁾. Aproximadamente un tercio de la población presenta síntomas por RGE, y alrededor del 10 % de estos individuos presenta síntomas diarios. Irwin⁽²⁾ publicó que el RGE puede ser silente clínicamente en el 24 % de los pacientes con asma de control difícil. Son factores que se asocian con un mayor riesgo de padecer ERGE, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, y el consumo de fármacos como teofilinas, nitratos y antihistamínicos. También el consumo de dietas ricas en grasas, chocolate, ajo, cafeína, alimentos ácidos, así como tumbarse poco después de la ingesta, la presencia de hernia hiatal, el embarazo, la diabetes y el aumento rápido de peso se han vinculado con un mayor riesgo de ERGE⁽³⁾.

Fisiopatología

El mecanismo por el cual se producen síntomas respiratorios no es bien conocido, pero se postulan varias teorías. Una, basada en la existencia de micro y macroaspiraciones con efecto irritativo-inflamatorio secundario a las mismas. Se suelen asociar a una hipomotilidad esofágica y presentan, dependiendo de la cuantía de las aspiraciones, clínica de tos crónica, laringitis, asma, obstrucción crónica al flujo aéreo, neumonías recurrentes aspirativas, bronquiectasias e infiltrados pulmonares. El segundo mecanismo patogénico estaría relacionado con un reflejo traqueoesofágico mediado por activación vagal, tras estimulación de los receptores de la mucosa distal esofágica por ácido gástrico^(3,4).

A pesar de estas teorías, la relación entre síntomas respiratorios y ERGE puede ser más compleja, por el hecho de que los tratamientos propios para el asma como los beta-adrenérgicos y las teofilinas, pueden favorecer a su vez el reflujo. Igualmente, los episodios de broncoespasmo y la tos pueden ir acompañados por un incremento de la presión negativa intratorácica y esofágica, contribuyendo a promover el reflujo. Existen casos en los que la propia hiperinsuflación pulmonar en pacientes con enfisema o EPOC, puede alterar la conformación diafragmática y modifica la actuación correcta del esfínter esofágico.

Clínica

La ERGE se presenta con pirosis y regurgitación como síntomas principales típicos. En contraste, los síntomas de la vía aérea incluyen la ronquera, la tos crónica, la expectoración, las sibilancias, el estridor, la disnea, la sensación de cuerpo extraño, el carraspeo o aclaramiento de garganta y la disfonía. La reunión del Grupo de Consenso de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico de Montreal del año 2006⁽¹⁾ reconoció que la pirosis y la regurgitación son los síntomas comunes de la enfermedad por reflujo típico. Sin embargo, también expusieron que las manifestaciones de la ERGE incluyen síndromes esofágicos y

extraesofágicos. Los síndromes de tos por reflujo, de laringitis por reflujo y de asma por reflujo se designaron entre los síndromes extraesofágicos con una asociación establecida con RGE. El estudio ProGERD⁽⁴⁾ incluyó 6.215 pacientes que fueron seguidos durante dos años y encontró que los pacientes con síntomas respiratorios persistentes tuvieron puntuaciones significativamente mayores en el cuestionario ERGE, y se observó que el asma era más frecuente en los pacientes ancianos y en los hombres, y que su aparición se relacionaba con la duración de la ERGE. En una revisión⁽⁵⁾ se observó que el 59,2 % de los asmáticos tenían síntomas de ERGE, mientras que sólo el 38,1 % de la población no asmática los presentaba, y la prevalencia del asma entre los individuos con ERGE era del 4,6 %, mientras que en los individuos sin ERGE era del 3,9 %. La prevalencia de tos crónica secundaria a reflujo gastroesofágico es de entre el 10 % y el 40 %; ésta varía según la población estudiada, los métodos utilizados para el diagnóstico y si se describe más de una causa de tos crónica. Los pacientes que presentan reflujo nocturno tendrían más riesgo de presentar tos crónica, y se ha demostrado en diversos estudios en los que se han realizado mediciones de pH, que tanto en individuos asmáticos como en individuos asintomáticos, la mayoría de los episodios de tos coincidían con registros de pH bajo.

Muchos pacientes asmáticos refieren tener también síntomas típicos de ERGE, aunque otros, en particular los que tienen asma de difícil control, no presentarían los síntomas habituales del reflujo y suelen tener, además, disfunción de la motilidad esofágica de diferente magnitud.

Las causas más frecuentes de tos crónica son el goteo posterior, el asma y la ERGE. Se debe sospechar que la tos crónica es secundaria a la ERGE en los pacientes que no consumen inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los no fumadores y los que presentan radiografías de tórax normales, resultados negativos a las pruebas de bronco-

provocación y persistencia del síntoma a pesar del tratamiento adecuado del goteo posterior^(6,7).

La relación entre RGE y sueño está por aclarar y se infravalora desde un punto de vista clínico en muchas ocasiones. Johnson⁽⁸⁾ y cols. realizaron un ensayo controlado con placebo utilizando esomeprazol 40 mg, 20 mg o placebo durante 6 semanas en 75 adultos con alteraciones del sueño asociadas al RGE. Después de 4 semanas, el 73 % de los pacientes tratados con esomeprazol presentaron una resolución de las anomalías del sueño asociadas al RGE y con ambas dosis del fármaco se obtuvieron una mejora de la calidad del mismo. Otra publicación reciente⁽⁹⁾ sugiere una asociación entre la tos crónica y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHS). Un número determinado de pacientes mejoró tras iniciar el tratamiento para el SAHS, junto con otras terapias para la tos crónica. El impacto de esta enfermedad sobre la incidencia y el mantenimiento de la tos, no obstante, debería ser evaluada en estudios futuros.

Raghu⁽¹⁰⁾, en un estudio de 65 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), publicó que el 83 % presentaba una exposición ácida esofágica distal y/o proximal anormal. También se demostró que el RGE en pacientes con FPI solía ser clínicamente silente (en el 47 %). No obstante, la demostración de su hipotético efecto causal requiere de más estudios para determinar si el RGE ácido anormal representa un factor de riesgo importante para el desarrollo o la progresión de la FPI.

El RGE está también asociado con el desarrollo del síndrome de bronquiolitis obliterante (BO) en los trasplantados pulmonares, típicamente se presenta entre 6 meses y dos años postrasplante, afecta a por lo menos a la mitad de los pacientes a los 5 años y es responsable del 30 % de las muertes después del 3^{er} año postrasplante. La broncoaspiración crónica secundaria a ERGE puede contribuir al desarrollo de la BO. Se calcula que hasta el 75 % de los pacientes trasplantados tienen reflujo patológico registrado con pHmetría. La ERGE de estos pacientes es potencialmente tratable con

una funduplicatura, con lo que se elimina este factor de riesgo y se puede mejorar la función pulmonar y la supervivencia^(11,12).

Diagnóstico

En primer lugar, es fundamental conocer los antecedentes del paciente y las características de su enfermedad. La presencia de tos nocturna y el aumento de los síntomas del asma después de una ingesta copiosa, del consumo de alcohol o de la permanencia en decúbito deben orientar a que el reflujo puede ser la causa de los síntomas respiratorios. Asimismo, se debe sospechar este origen en los individuos que no responden al tratamiento con broncodilatadores y corticoides, en aquellos que no presentan un componente intrínseco del asma y en los que refieren síntomas de reflujo que anteceden a la crisis asmática. En los pacientes con tos crónica se debe valorar el antecedente y la presencia de asma, de sinusitis, de reflujo gastroesofágico y el consumo de IECAs; además, se les debe realizar una radiografía de tórax. El diagnóstico de certeza de tos crónica secundaria a ERGE se realiza cuando el síntoma desaparece con el tratamiento del reflujo. El esofagograma y la gammagrafía esofágica pueden ser de utilidad para el diagnóstico, pero el método de elección es la medición prolongada ambulatoria durante 24 h del pH esofágico (pHmetría), ya que es el único método en el que la presencia de síntomas se puede relacionar con la acidez del esófago, con alta sensibilidad y especificidad y con valores predictivos negativos cercanos al 100 % y positivos del 89 %. Posiblemente, el índice más representativo de la cantidad de reflujo es el tiempo de exposición ácida, es decir, el tiempo total (durante 24 h de monitorización) en que el pH es inferior a 4, que habitualmente se representa como porcentaje. El número de episodios de reflujo es otro parámetro, pero tiene el inconveniente que, dependiendo de los criterios de definición, se pueden identificar como episodios de reflujo pequeñas oscilaciones del pH cerca del límite de 4. Normalmente cuando se produce un epi-

sodio de acidificación esofágica por reflujo, el esófago reacciona inmediatamente y pone en marcha una serie de mecanismos de aclaramiento, y el pH retorna al nivel basal en segundos o escasos minutos. El número de episodios de reflujo que dura más de cinco minutos es un parámetro de uso extendido, que indica si existe una alteración de los mecanismos de aclaramiento esofágico. Un nuevo método diagnóstico utiliza un sistema de impedancia multicanal que intenta medir el efecto del reflujo de material no ácido (sales biliares) como causa de los síntomas⁽¹³⁾.

Tratamiento

Los pacientes con síntomas de ERGE deberían modificar los hábitos y la dieta. Se ha demostrado la utilidad de la elevación de la cabecera de la cama, el abandono del tabaquismo, la disminución de peso y la dieta pobre en grasas. Asimismo, se debe recomendar a estos pacientes evitar el consumo de bebidas y alimentos ácidos, los que favorece la relajación del esfínter esofágico inferior, como así también evitar la ingesta 2 horas antes de acostarse. Para el tratamiento farmacológico se pueden utilizar los inhibidores de la bomba de protones (IBP) a doble dosis. Se recomienda un tiempo de administración suficiente, al menos 3 meses, antes de evaluar su eficacia. A pesar de ello, en un metaanálisis⁽¹⁴⁾ no se ha demostró superioridad de estos fármacos en el tratamiento de la tos crónica secundaria a reflujo gastroesofágico, en comparación con el placebo, y en uno de ellos se concluyó que estos fármacos serían útiles sólo en algunos pacientes. A partir de estos resultados se proponen dos estrategias para el tratamiento de los pacientes con tos crónica por reflujo. La primera es indicar el tratamiento empírico con IBP; la segunda implica la realización de estudios para identificar la presencia de reflujo, antes de indicar el tratamiento. A los pacientes que después de 3 meses de tratamiento empírico con IBP en doble dosis, persisten con síntomas respiratorios, se les debe realizar una evaluación del pH

esofágico de 24 horas, sin suspender el tratamiento antes del estudio⁽¹⁵⁾. No se ha demostrado que el tratamiento con bloqueantes-H2 se asocie con la mejoría de los síntomas de asma y del flujo espiratorio pico (PEF), mientras que sí se ha demostrado que el tratamiento con IBP durante 3 meses se asociaría con la disminución de los síntomas y el aumento del PEF en el 73 % de los enfermos. En otros ensayos clínicos se ha demostrado que el tratamiento del reflujo se asocia con una reducción del requerimiento de fármacos utilizados para el asma, con una mejor calidad de vida y con la disminución de la morbilidad y de los síntomas nocturnos.

En relación al SAHS y la ERGE⁽⁹⁾, se ha sugerido que las apneas favorecerían la aparición de reflujo y se ha comprobado que el tratamiento con presión positiva continua se asocia con una reducción de los síntomas de reflujo. Existen otros tratamientos que incluyen procinéticos como cisapride y domperidona que mejoran la contractilidad, incrementan el tono del esfínter esofágico inferior y el vaciado gástrico.

La funduplicatura^(16,17) es la técnica quirúrgica más utilizada para el tratamiento de la ERGE. Una revisión sistemática analizó 25 estudios con una proporción muy variable (15-95 %) de respuesta favorable tras la funduplicatura⁽⁷⁾. Se ha demostrado que puede plantearse para el tratamiento de los síntomas respiratorios en pacientes que no responden a la terapia farmacológica. Estaría indicada en pacientes seleccionados con tos crónica refractaria al tratamiento médico, y en aquellos sujetos con reflujo ácido y no ácido en los que se ha demostrado la relación entre la presencia de reflujo y la tos.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La afectación pulmonar constituye la manifestación extraintestinal menos frecuente de la EII, pero es muy probable que su prevalencia real sea desconocida. El deterioro pulmonar, al contrario de lo que sucede con el resto de las manifestaciones extraintestinales, se asocia más a la CU que a la EC. Storch y cols.⁽¹⁸⁾ revisaron

400 casos, de los que 150 habían tenido enfermedad pulmonar activa y un número mayor sólo habían presentado manifestaciones subclínicas. En esa revisión, realizan una exhaustiva descripción y clasificación por patrones de las enfermedades encontradas (Tabla 1).

Etiopatogenia

Hasta la fecha se ha intentado explicar la asociación de patología pulmonar con la EII, sin llegar a conclusiones claras. Las vías aéreas y el intestino tienen un origen común en el intestino primitivo, ambos experimentan cambios inflamatorios no específicos y se han propuesto distintas hipótesis con mismos mecanismos patogénicos. Una hipótesis interesante postula que irritantes comunes (antígenos), tanto inhalados como ingeridos, sensibilizarían el tejido linfoide del pulmón y del intestino y desencadenarían la respuesta inflamatoria en ambos⁽¹⁹⁾.

Clínica

En general, los síntomas más destacados son la tos, la expectoración y la disnea, a las que se puede agregar disfonía o estridor si la lesión se encuentra en las vías altas, o bien neumotórax, neumomediastino u obstrucción importante si se halla en la pequeña vía aérea. En muy pocas situaciones se ha descrito también hemoptisis. Si bien se trata de un mecanismo inflamatorio, la respuesta bronquial a la metacolina por lo general es normal, y la prueba broncodilatadora con agonistas betamiméticos inhalados no es significativa. La radiología puede ser normal o mostrar estrechez de la tráquea, cuando esta es la afectada, o bien engrosamientos bronquiales. Con relativa frecuencia, mediante la tomografía computadorizada (TC) torácica se pueden diagnosticar bronquiectasias no visibles en la radiología convencional. El lavado broncoalveolar ofrece resultados variables, con presencia de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos o ser muy inespecífico.

Enfermedades de las vías aéreas superiores. La mayoría de las complicaciones afectan a la vía aérea tanto proximal como hasta el nivel bronquiolar, pudiendo producir epiglo-

TABLA 1. Manifestaciones pulmonares en la enfermedad inflamatoria intestinal

Clínicas

- Enfermedades de las vías aéreas superiores
 - Estenosis glótica y subglótica de laringe
 - Estenosis de tráquea
- Enfermedades de las vías aéreas inferiores
 - Bronquiectasias
 - Bronquitis crónica
 - Panbronquiolitis
 - Bronquiolitis necrosante
 - Bronquiolitis granulomatosa
- Enfermedades del parénquima pulmonar
 - Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO)
 - Nódulos necrobióticos
 - Infiltrados periféricos con eosinófilos

Subclínicas

- Aumento de la población de linfocitos en esputo inducido y lavado broncoalveolar
- Elevación del óxido nítrico exhalado
- Atopia
- Alteraciones de la función pulmonar

titis, estenosis traqueales, bronquiectasias, bronquitis crónica y bronquiolitis. La evaluación endoscópica muestra eritema, edema de mucosa y deformación de la luz del árbol respiratorio. En ocasiones las alteraciones pueden adquirir formas pseudotumorales y pueden llegar a obstruir la vía aérea requiriendo manejos terapéuticos agresivos. Desde el punto de vista histológico existe engrosamiento de la membrana basal y marcada infiltración por neutrófilos y células plasmáticas. En algunos casos el proceso respiratorio se asociaba a hipoderma gangrenoso, episcleritis y úlceras bucales. Los pacientes responden al tratamiento con glucocorticoides y en algún caso, la obstrucción requeriría tratamiento con láser.

Enfermedades de las vías aéreas inferiores. Para Storch y cols.⁽¹⁸⁾ las bronquiectasias constituyen la entidad más frecuentemente comunicada en asociación a EII. Mahadeva⁽²⁰⁾ encontró bronquiectasias en 13 de 17 pacientes estudiados. Por su parte, Camus⁽¹⁹⁾ y cols. describieron bronquiectasias en 6 de 15 pacientes

con compromiso además de las vías aéreas superiores, siendo, junto con la bronquitis crónica, las más frecuentes. Las manifestaciones pulmonares se habían iniciado en un 85% después de haberse realizado el diagnóstico de EII. En un 79% de los casos la enfermedad pulmonar se presentó cuando la EII estaba en fase inactiva. En un 5% de los casos, ambas enfermedades, la pulmonar y la digestiva, se presentaron de forma concomitante. La broncoscopia mostraba tejido de aspecto inflamatorio, y la biopsia realizada confirmó igualmente la presencia de linfocitos y células plasmáticas en la submucosa, con metaplasia escamosa a veces infiltrada por neutrófilos en la mucosa.

Enfermedad de la pequeña vía aérea. La evolución natural de estas lesiones puede causar daños irreversibles. En algunos casos se producen patrones de panbronquiolitis difusa, cuadro específico que se describió originalmente en asiáticos⁽²¹⁾. Estas enfermedades, al igual que casi todas las respiratorias asociadas, responden a los corticoides orales, parenterales o inhalados. La bronquiolitis necrosante y la bronquiolitis granulomatosa se ha descrito en algún caso. Son enfermedades de la pequeña vía aérea, que se han comprobado por biopsia en algunos casos, pero también se han descrito alteraciones funcionales compatibles con enfermedad de esta pequeña vía, sin hallazgo definitivo en la histología.

Hiperreactividad bronquial. Ceyhan y cols.⁽²²⁾ estudiaron a 30 pacientes con EII y 16 controles, en los cuales investigaron el estado atópico por pruebas cutáneas, la existencia de hiperreactividad bronquial a través de broncoprovocación con metacolina y la prevalencia de pruebas funcionales respiratorias anormales. Los resultados mostraron que los síntomas de alergia, las pruebas cutáneas positivas y las pruebas funcionales anormales fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con EII. Los resultados mostraron que tanto en la CU como en la EC, las pruebas de función pulmonar estaban significativamente disminuidas en relación con el grupo control. No se observaron diferencias significativas entre CU y EC.

Enfermedades del parénquima pulmonar.

En estos casos el síntoma predominante es la disnea. El cuadro más común es la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) que se suele presentar con fiebre, compromiso del estado general y en ocasiones dolor torácico⁽²³⁾. Se acompaña de opacidades radiológicas únicas o múltiples. Otras formas de enfermedades intersticiales son poco frecuentes. Se ha descrito la formación de nódulos necrobióticos estériles y de infiltrados periféricos con eosinofilia⁽¹⁹⁾. Hay que tener en cuenta que fármacos como la sulfasalacina o la mesalamina utilizados para el tratamiento, pueden ocasionar cuadros similares.

Alteraciones subclínicas

Con el desarrollo de nuevas técnicas se pueden objetivar y analizar alteraciones que implican inflamación pulmonar. Son técnicas que analizan el óxido nítrico en aire exhalado y la composición de esputo inducido o del lavado broncoalveolar⁽²⁴⁾.

Tratamiento

En la mayoría de los pacientes con patología respiratoria asociada a EII, los corticoides inhalados, por vía sistémica o combinados, mejoran los síntomas, especialmente en aquellos casos que no tienen afectación estructural severa como bronquiectasias. No hay datos concluyentes, que indiquen que la resección intestinal o los fármacos inmunosupresores tengan un efecto claramente significativo en el control de los síntomas respiratorios, incluso en el caso de la CU la resección intestinal puede agravar las manifestaciones respiratorias. En algunos casos, incluso se ha realizado trasplante pulmonar en casos con severa afectación gastrointestinal. Además, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la EII como sulfasalacina, mesalamina, infliximab y/o metotrexato pueden producir daño pulmonar como efecto secundario, y pueden ser muy grave y/o semejantes a algunas de las enfermedades pulmonares asociadas a la EII. Es necesario diagnosticarlas tem-

pranamente, ya que mejoran con la suspensión del fármaco implicado y pueden responder al tratamiento con corticoides.

PATOLOGÍA HEPÁTICA

Derrame pleural en la enfermedad hepática

Entre el 5% y el 10% de los pacientes con cirrosis hepática presentan derrame pleural, denominado clásicamente como hidrotórax. Salvo en los casos en los que el líquido pleural se complica en el contexto de infección, éste suele corresponder a un trasudado, de localización más frecuente en lado derecho, aunque puede también ser bilateral, y casi siempre se asocia a ascitis. Suelen ser derrames pequeños y moderados, paucisintomáticos o incluso asintomáticos. El mecanismo patogénico está relacionado con la presencia de comunicaciones anatómicas habitualmente por defectos diafragmáticos, y la circulación de líquido hacia la cavidad pleural se facilitaría por mecanismos puramente de presión hidrostática.

El manejo clínico en este contexto puede ser complicado. Se puede realizar toracocentesis repetidas de manera transitoria, y la colocación de tubos de drenaje endotorácico resulta en pérdidas de proteínas que pueden agravar el cuadro clínico. La utilización temporal de derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares (TIPS) disminuye la hipertensión portal y puede reducir la cantidad de líquido ascítico y, consecuentemente, de derrame pleural. En pacientes que no son candidatos a este procedimiento, pueden beneficiarse de videotoracoscopia que repare los defectos diafragmáticos. También se puede realizar pleurodesis en casos muy seleccionados si las anteriores técnicas no mejoran la cantidad de líquido pleural^(25,26).

Síndrome hepatopulmonar

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se caracteriza por un incremento del gradiente alveolararterial de oxígeno (A-aO₂), causado por vasodilatación pulmonar, que inicialmente puede cursar sin hipoxemia. Suele ocurrir en el seno

de una enfermedad hepática, tanto aguda como crónica, principalmente en la cirrosis hepática. La etiología de la enfermedad hepática no parece tener importancia como causante de la vasodilatación pulmonar, y se asocia a trastornos de naturaleza diferente: además de a la cirrosis hepática, la hepatitis granulomatosa, el síndrome de Budd-Chiari, la hepatitis fulminante y la hepatitis isquémica. Hasta 1998 se consideraba que el SHP era excluyente de otros procesos que potencialmente pudieran causar hipoxemia, pero en la actualidad sabemos que puede coexistir con cualquier otro proceso respiratorio o cardiovascular.

La magnitud de la ampliación del A-aO₂ varía entre las diferentes publicaciones. Según la Task Force on Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders de la European Respiratory Society (ERS), deben considerarse patológicos valores superiores a 15 mmHg respirando aire ambiente, aunque otros investigadores opinan que en pacientes mayores de 64 años deben considerarse patológicos valores de A-aO₂ mayores de 20 mmHg.

La prevalencia del SHP varía entre las series según los criterios y los métodos diagnósticos utilizados, estableciéndose entre el 4% y el 44%. Se ha graduado la intensidad del SHP, siempre con un A-aO₂ mayor de 15 mmHg, en leve cuando la PaO₂ es mayor o igual a 80 mmHg, moderado entre 60 y 80 mmHg, grave cuando está entre 60 y 50 mmHg, y muy grave cuando es inferior a 50 mmHg⁽²⁷⁻³¹⁾. La causa de la hipoxemia en el SHP es la dilatación de los vasos precapilares y postcapilares pulmonares, que permite que sangre venosa hipoxigenada pase rápidamente a las venas pulmonares, con la consiguiente disminución de la oxigenación de la sangre arterial. Los tres mecanismos intrapulmonares causantes de hipoxemia implicados son: a) el desequilibrio de la relación ventilación/perfusión causado por la existencia de alveolos hiperperfundidos; b) el cortocircuito o shunt intrapulmonar causado por áreas de desequilibrio de ventilación/perfusión extrema, o incluso la existencia de verdaderas fistulas arteriovenosas intrapulmonares documentadas en escasas necrop-

sias, y c) el fracaso de la disminución de la difusión de oxígeno al tener que recorrer las moléculas de oxígeno un espacio ampliado por la vasodilatación pulmonar. Además, un estado de circulación hiperdinámica puede condicionar una circulación pulmonar más rápida, que puede dificultar el intercambio gaseoso⁽³²⁾.

Mecanismos patogénicos

No son del todo conocidos. Se acepta que existe un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Se ha demostrado, en pacientes cirróticos, un incremento de la producción de óxido nítrico en los pulmones, medido en el aire espirado, que se corrige tras el trasplante hepático⁽³³⁾. En modelos experimentales animales se ha demostrado aumento de la síntesis del óxido nítrico en macrófagos, y aumento de los macrófagos en el lecho intravascular pulmonar en respuesta a incrementos del factor de necrosis tumoral alfa, resultado de la frecuente translocación bacteriana⁽³⁴⁾. También en el modelo animal se ha demostrado que ligeros aumentos de la producción de endotelina-1 dan lugar a incremento de los receptores B de la endotelina-1, que contribuyen a la producción incrementada de óxido nítrico en las células endoteliales que explicarían las vasodilataciones intrapulmonares.

Clínica

Depende de la alteración del intercambio de gases. En estadios leves del SHP los pacientes no suelen presentar disnea y predominan la astenia y otras manifestaciones de la enfermedad hepática. Sólo en estadios más avanzados del SHP los pacientes pueden presentar disnea. Una manifestación característica del SHP es la presencia de platipnea (disnea que se manifiesta en la posición de ortostatismo), que en general traduce el fenómeno de ortodesoxia o disminución de la PaO_2 al pasar de la posición de decúbito a ortostática y que, aunque no es específica del SHP, representa un mayor grado de vasodilatación pulmonar. La presencia de acropaquias y cianosis en pacientes cirróticos suele indicar coexistencia de SHP.

Sin embargo, en ausencia de otra enfermedad acompañante, la exploración cardíaca y pulmonar suele ser normal. Otras potenciales manifestaciones relacionadas con el SHP son la embolización sistémica manifestada como ictus, hemorragia cerebral o absceso cerebral.

Diagnóstico

Las herramientas disponibles para el diagnóstico son la ecocardiografía de contraste (ECC) y la gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina (GMA) (Fig. 1). La ECC consiste en la inyección de un medio de contraste, por lo general suero salino agitado, por vía intravenosa. En condiciones normales las burbujas de aire quedan atrapadas en el capilar pulmonar y no son visibles en las cavidades cardíacas izquierdas. La demostración de burbujas en la aurícula izquierda a partir del tercer latidos indica paso transpulmonar y vasodilatación pulmonar (Fig. 2). La GMA se basa en que las moléculas de albúmina marcadas con ^{99m}Tc , al tener un tamaño 4 veces mayor que el capilar pulmonar, quedan igualmente atrapadas en el lecho capilar pulmonar. La relación de cuentas radiactivas entre el pulmón y un órgano de circulación estable como el cerebro permite, por un lado, diagnosticar la existencia de vasodilatación pulmonar y, por otro, cuantificar el grado de cortocircuito intrapulmonar. Se considera que la ECC es más sensible pero menos específica, mientras que la GMA es menos sensible pero más específica⁽²⁷⁾. La capacidad de difusión puede verse alterada, si bien no se considera específica del SHP y no se recomienda como herramienta diagnóstica.

Aunque clásicamente se han descrito varios patrones de alteración en la angiografía pulmonar, ésta no se considera en la actualidad una herramienta necesaria para el diagnóstico aunque puede servir para demostrar la existencia de verdaderas fistulas arteriovenosas susceptibles de ser embolizadas.

Tratamiento

Hay comunicaciones de tratamiento eficaz con sustancias diversas como la alicina (encon-

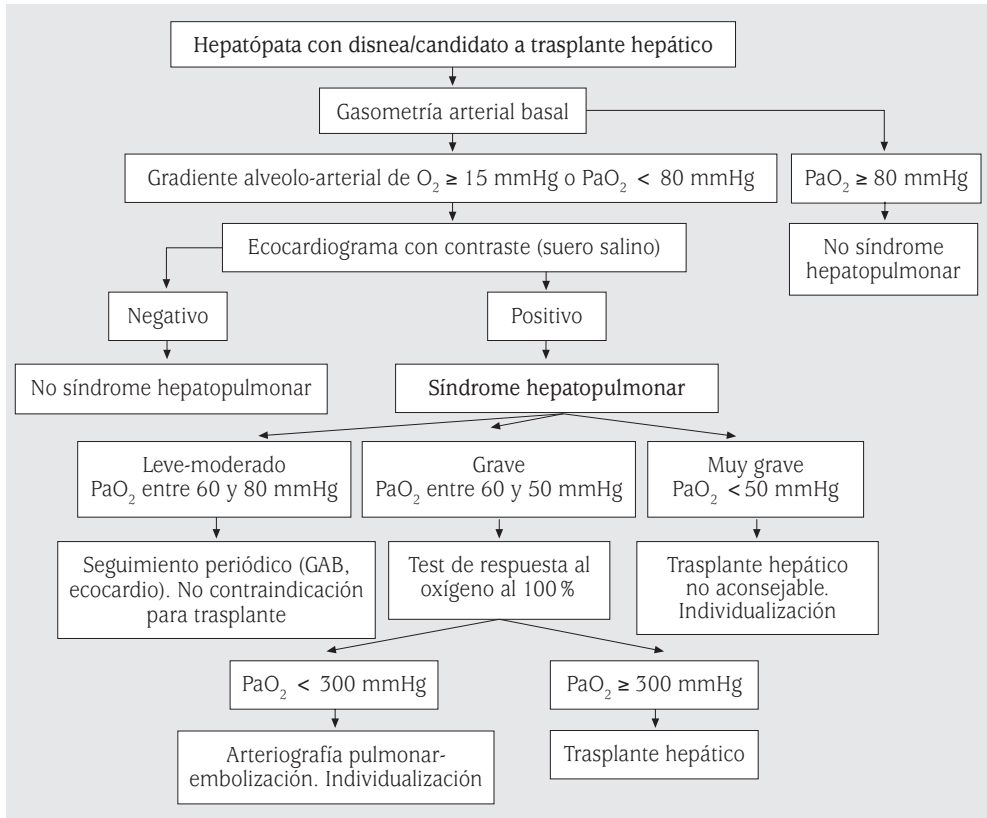


FIGURA 1. Algoritmo de seguimiento y *screening* de un paciente con sospecha de síndrome hepatopulmonar.

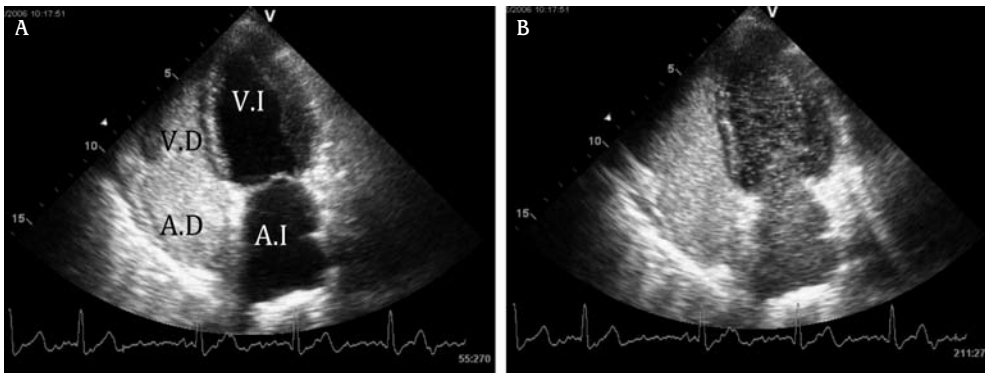


FIGURA 2. Ecocardiograma con test de salino en paciente con síndrome hepatopulmonar. A) Plano apical tras inyección de salino agitado. Inyección de suero salino agitado en fase precoz, cavidades izquierdas sin contraste. B) Fase tardía: opacificación de cavidades izquierdas. En condiciones normales las microburbujas no atraviesan el capilar pulmonar, sin embargo, se observan las cavidades izquierdas opacificadas, consecuencia del shunt intrapulmonar.

trada en el ajo), indometacina, almitrina, recambio plasmático, octeótrido, bloqueado-

res beta, quinolonas y azul de metileno; son trabajos con escaso número de pacientes y por

el momento pueden considerarse anecdóticos. La utilización de TIPS en el tratamiento del SHP ha obtenido resultados discordantes, por lo que debe considerarse aún una técnica en investigación⁽³⁵⁾. En la actualidad, el trasplante ortotópico hepático (TOH) es el único método eficaz de tratamiento capaz de revertir permanentemente la hipoxemia del SHP que, de considerarse una contraindicación hace 20 años, ha pasado a constituir una verdadera indicación. En la mayor serie publicada la supervivencia a los cinco años tras el trasplante hepático fue de 76 % en los enfermos con SHP, la cual no difiere de la que se encuentra en los pacientes sin SHP sometidos a trasplante. Los dos factores que pueden condicionar en mayor medida el pronóstico tras el trasplante son una PaO₂ preoperatoria inferior o igual a 50 mmHg y una captación gammagráfica extrapulmonar (en cerebro) con un índice superior al 20 %⁽³⁶⁾.

Hipertensión portopulmonar (HPP)

Esta patología puede incluir síntomas como disnea, fatiga, dolor torácico y síncope y que se caracteriza por un incremento en las resistencias vasculares pulmonares sin otra causa que lo explique. Hemodinámicamente, durante el cateterismo cardiaco derecho, se manifiesta con: 1) elevación de la presión media de la arteria pulmonar (> 25 mmHg); 2) aumento de las resistencias vasculares (> 280 dinas/cm⁻⁵); 3) presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg, y 4) presencia de hipertensión portal (Tabla 2). Existe una pobre correlación entre la presencia de HPP con el grado de Child-Pugh, la elevación de los niveles de enzimas hepáticas o bilirrubina, o el gradiente de presión venoso hepático-ácigos. Se ha descrito aumento de la incidencia en la hepatopatía enólica no cirrótica y la presencia de shunts portosistémicos. La prevalencia de HPP en pacientes en espera de trasplante hepático (TOH) varía según distintas series (5-15 %), aunque en estudios prospectivos recientes con cateterismo cardiaco se ha descrito una prevalencia del 4 %.

Los mecanismos patogénicos que explican los cambios estructurales observados en la

TABLA 2. Criterios diagnósticos de la hipertensión portopulmonar

1. Presencia de hipertensión portal (varices esofagogástricas, esplenomegalia, ascitis, etc.)
2. PAPm > 25 mmHg
3. PCPm < 15 mmHg
4. RVP > 280 dynas.sg.cm⁻⁵ (3,5 uW)

PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; uW: unidades wood

hipertensión pulmonar no son completamente entendidos. Factores humorales pueden estar implicados, se observa un incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho, una proliferación de la íntima y una hipertrofia de la media de la vasculatura pulmonar; sin embargo, se desconoce si ello es causa o consecuencia de la HPP. Parece claro que la lesión endotelial asociada favorece esta proliferación celular, mediado por factores humorales tales como el factor de crecimiento vascular y el factor 1 α y el factor β , ambos inducibles por hipoxia. Asimismo, se ha documentado una pérdida del balance entre mediadores vasodilatadores/anti-proliferativos (prostaciclina, óxido nítrico) y mediadores vasoconstrictores/mediadores de crecimiento celular (endotelina, tromboxano). Puede que se deba esta pérdida de balance a mecanismos moleculares, como las mutaciones en los genes que codifican los factores de crecimiento y las sustancias vasoactivas, o que se deba a un efecto de escape originado por la derivación de componentes vasoconstrictores provenientes de la circulación esplácnica, tales como prostaglandina F2 α , tromboxano β 2, angiotensina 1, hacia la circulación pulmonar escapando así del metabolismo hepático^(27,37).

Clinica y pruebas diagnósticas

Los síntomas más comunes son disnea, dolor torácico, síncope y a veces hemoptisis. En la radiografía de tórax puede que no se observe ninguna alteración, o una arteria pul-

monar prominente y dilatación de cavidades derechas. El electrocardiograma muestra comúnmente alteraciones tales como hipertrofia del ventrículo derecho, desviación del eje a la derecha, bloqueo de rama derecha y taquicardia sinusal, aunque puede ser normal. El ecocardiograma es una herramienta útil para la detección temprana de esta patología y se recomienda en pacientes con signos o síntomas sugestivos y en todos aquellos que son candidatos a trasplante hepático. Tras la realización de ecocardiograma, si se objetiva una presión sistólica pulmonar (PSP) mayor o igual de 50 mmHg, el paciente debe ser sometido a un cateterismo cardiaco derecho para confirmar el diagnóstico.

Significación clínica y pronóstica

La presencia de HPP condiciona mayor morbimortalidad en el TOH (35-40% intraoperatoria), y lo contraindica si la PAPm > 35 mmHg y las RVP > 280 dynas.sg.cm⁻⁵. La supervivencia de estos pacientes sin tratamiento es del 50% a los 6 meses y con tratamiento farmacológico específico para la HP (no TOH) oscila entre el 50-72% a los 2 años según series⁽³⁸⁾.

Tratamiento

En estos pacientes el tratamiento con beta-bloqueante debe ser suspendido, y la anticoagulación no debe administrarse. No se han realizado ensayos clínicos con estos pacientes que establezcan un perfil de seguridad y eficacia, y la indicación se basa en experiencias clínicas. El tratamiento específico se realiza con los mismos fármacos que en la HAP idiopática, con algunas especificaciones. Si el paciente con HPP es candidato a trasplante hepático (TOH) por la severidad de la hepatopatía, recibirá tratamiento con prostaciclina o análogos (epoprostenol, treprostnil o iloprost), ya que parecen conseguir una disminución más rápida de la PAPm. Si se obtiene el objetivo terapéutico (PAPm < 35 mmHg y RVP < 240 dynas.sg.cm⁻⁵, el paciente se remitirá a TOH, debiéndose mantener el tratamiento perioperatorio, hasta poder retirarlo

muy lentamente según la evolución hemodinámica (meses). En caso de no obtener reducción de la PAPm que permita realizar el trasplante hepático, se puede asociar inhibidores de la PDE-5 o, en algunos casos seleccionados, antagonistas de los receptores de la endotelina. Si no requiere aún TOH el tratamiento se realizará según la severidad y el pronóstico de su HP (fármacos vo/prostanoides). El bosentan y el ambrisentan se han utilizado en pacientes en Child A, a pesar de su potencial hepatotoxicidad, con resultados favorables en estudios observacionales.

Cirrosis biliar primaria

Enfermedad crónica del hígado de etiología desconocida, caracterizada por la inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, que da lugar a un cuadro de colestasis crónica y finalmente, una cirrosis hepática. Las principales manifestaciones clínicas son prurito, ictericia, presencia de xantomas y xantelasmas y consecuencias de la malabsorción intestinal, tales como deficiencias vitamínicas y osteoporosis. La enfermedad suele afectar a mujeres entre los 40 y los 60 años. Aunque se han referido casos dentro de la misma familia no hay evidencias epidemiológicas de que la enfermedad sea hereditaria ni que afecte a determinados grupos étnicos o sociales. En el pulmón puede producir granulomas, infiltración linfocítica y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. A nivel clínico puede aparecer asociado a síndrome de Sjögren o esclerodermia y asociarse a su vez a hipertensión pulmonar. En muchas ocasiones las manifestaciones pulmonares pueden preceder a la afectación hepática.

Hepatitis crónica activa

Caracterizada por afectación difusa inflamatoria del hígado y hepatonecrosis. Puede ser causada por hepatitis viral (frecuentemente virus de hepatitis C), enfermedades autoinmunes o drogas. Se han reportado casos de neumonía intersticial linfocítica y fibrosis pulmonar. Se ha objetivado en diferentes estudios

que los pacientes con infección crónica por VHC, presentan descenso acelerado en el FEV1 con respecto a la población general.

Colangitis esclerosante (CE)

Es una enfermedad hepática colestática crónica de etiología no filiada. Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar, tanto intrahepático como extrahepático, que dan como resultado la formación de estenosis irregulares del sistema ductal, progresando hacia la obliteración biliar y el desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Múltiples enfermedades (inflamatoria intestinal, enfermedades de patogenia autoinmune como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide) son capaces de producir lesiones del sistema biliar similares a la CE; en estos casos, el término correcto es el de colangitis esclerosante secundaria. Es más frecuente en varones, siendo el promedio de edad en el momento del diagnóstico de 40 años. Se han descrito asociaciones con obstrucción de la vía aérea y bronquiectasias. Cuando se asocia a colitis ulcerosa, también puede asociar clínica respiratoria similar a la EII.

PATOLOGÍA PANCREÁTICA

EL 20 % de los episodios de pancreatitis aguda (PA) son severos y presentan hasta un 25 % de mortalidad. Las complicaciones pulmonares son frecuentes y cuando están presentes constituyen factores importantes de morbilidad. Los más importantes son la insuficiencia respiratoria y del derrame pleural.

Las alteraciones del intercambio gaseoso pueden ser desde leves hasta severas. Una hipoxemia con una radiografía de tórax normal es un hallazgo frecuente en estadios precoces de PA. Ranson y cols.⁽³⁹⁾ publicaron una serie en la que el 67 % de los pacientes que presentaban una PO₂ inferior a 66 mmHg desarrollaban síntomas respiratorios posteriormente y el 39 % de ellos fallecían. Por tanto, son pacientes que deben ser vigilados estrechamente valorando siempre la posibilidad de

desarrollar una insuficiencia respiratoria severa. Los mecanismos de producción de hipoxemia con una normalidad en la radiografía son poco conocidos, aunque las teorías más mencionadas son aquellas relacionadas con cambios en la permeabilidad vascular similares a las ocurridas en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) pero de forma más leve. Un 15 % de los pacientes con PA grave presentan un SDRA que asocia una mortalidad del 56 %, siendo más alta la incidencia en pancreatitis necrohemorrágicas. Los síntomas respiratorios aparecen entre 2 y 7 días posteriores al inicio del cuadro. Los mecanismos de producción tampoco están claros; parece que son debidos a efecto tóxico directo de los productos pancreáticos o a una liberación masiva de mediadores inflamatorios. El tratamiento del SDRA es de soporte y no difiere del originado por otras causas. Se basa en la indicación de terapias de soporte ventilatorio y hemodinámico y supresión de secreción ácida gástrica. Existen algunos estudios que sugieren que el octeótrido, un potente inhibidor de la secreción exocrina, puede disminuir la mortalidad y la incidencia de SDRA. En cualquier caso, se necesitan más estudios controlados que valoren mejor la efectividad del mismo.

El derrame pleural se asocia tanto a PA como a pancreatitis crónica (PC). En la PA se encuentra hasta en un 20 % de los casos. Son derrames pequeños, y la mayoría en lado izquierdo, aunque en un 22 % de los casos puede ser bilateral.

Los mecanismos patogénicos implicados son: 1) aumento de la permeabilidad de los linfáticos causada por las enzimas pancreáticas que difunden desde el peritoneo a través del diafragma, 2) afectación del drenaje causado por obstrucción de los vasos linfáticos por el alto contenido enzimático en líquido pleural y 3) incremento de la permeabilidad de los capilares diafragmáticos causado por un proceso inflamatorio en páncreas adyacente⁽⁴⁰⁾.

El líquido pleural en estos casos presenta una hiperamilasemia que puede llegar a ser 30 veces la concentración del plasma y general-

mente es un exudado a veces hemático con alta concentración de proteínas y de LDH. El curso suele ser autolimitado y resolverse con la mejoría de la inflamación pancreática sin requerir drenajes. Si el derrame pleural persiste más de 2 semanas después de la resolución del cuadro agudo, existe la posibilidad de asociarse a un absceso pancreático o a un pseudoquistes⁽⁴⁰⁾.

No hay que olvidar que una causa posible de producción de derrame pleural crónico en las PC es la fistula pancreática-pleural. Son pacientes en los que predominan los síntomas respiratorios y los abdominales, pueden ser leves o ausentes, probablemente por la descompresión del pseudoquistes que produce la fistula. El diagnóstico se realiza mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, técnicas de imagen o ecografía. El tratamiento del derrame pleural crónico se basa en ausencia de ingesta oral, sonda nasogástrica, nutrición parenteral y toracocentesis terapéuticas. El octeótrido también ha mostrado su utilidad en promover el cierre de la fistula en algunos casos. Si el derrame se perpetúa más allá de 2-3 semanas y el paciente continúa sintomático, la cirugía y el cierre de fistula debería considerarse^(41,42).

BIBLIOGRAFÍA

- Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2008; 101:1900-1920.
- Irwin RS, Chronic cough due to gastroesophageal disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:805-94.
- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabelleck K, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1515-20.
- Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varennes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:449-64.
- Malferteiiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Prac.* 2005;59:346-55.
- Morehead RS. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease *Eur Respir Rev.* 2009; 114: 233-243.
- García Rodríguez LA, Martín Merino E, Johanson S, Walander MA: Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest.* 2008;134:1223-1230.
- Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, Traxler B, McCullough J, Brown KA, et al. Effect of esomeprazol on night time heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomised placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1914-22.
- Chang KKY, Ing AJ, Laks L, Cossa G, Rogers P, Birring SS. Chronic cough in patients with sleep disorders breathing. *Eur Respir J.* 2010;35: 368-72.
- Raghu G, Freudenerger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;27:136-42.
- Matthew P. Sweet, MDa, Marco G. Patti, MDa, Lorriana E. Leard at al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1078-1077.
- D'Ovidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus.* 2006; 19: 315-320.
- Malhotra A, Frestonn JW, Aziz K: Use of pH-impedance testing to evaluate patients with suspected gastroesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:271-278.
- Qadeer MA, Philips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JO, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GER-related laryngitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2646-54.
- Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360: 1487-99.
- Kaufman JA, Houghland JE, Quiroga M, Cahill CA, Pellegrini CA, Oelschlagel BK. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorders. *Surg Endosc.* 2006; 20:1824-30.

17. Iqbal M, Batch AJ, Spychal RT, Cooper BT. Outcome of surgical fundoplication for extraesophageal (atypical) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008;18:789-96.
18. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:104-15.
19. Camus PH, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J*. 2000;15:5-10.
20. Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J*. 2000;15:41-43.
21. Desai SJ, Gephardt GN, Stoller JK. Diffuse pan-bronchiolitis preceding ulcerative colitis. *Chest*. 1989;45:1342-4.
22. Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, Sungur M. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration*. 2003;70:60-6.
23. Swinburn CR, Jackson GJ, Ascroft T, Morrit GN, Corris PA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with ulcerative colitis. *Thorax*. 1988;43:735-6.
24. Fireman Z, Osipov A, Kivity S, Kopelman Y, Sternberg A, Lazarov E, et al. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:730-4.
25. Wilputte JY, Goffette P, Zech F et al. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction:A long term study in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg*. 2007;70:6-12.
26. Cerfolio Rj, Bryant As. Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery with talc pleurodesis for porous diaphragm syndrome in patients with refractory hepatic hydrothorax. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:457-459.
27. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363:1461-8.
28. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*. 2006;45:617-25.
29. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology*. 2006;131:69-75.
30. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB, on behalf of the ERS Task Force on Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD) Scientific Committee. *Eur Respir J*. 2004;24:861-80.
31. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Highlights of the ERS Task Force on Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol*. 2005;42:924-7.
32. Katsuta Y, Honma H, Zhang XJ, Oshuga M, Komeichi H, Shimuzu S, et al. Pulmonary blood transit time and arterial oxygenation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol*. 2005;40:57-63.
33. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:879-85.
34. Sztrymf B, Libert JM, Mougeot C, Lebrec D, Mazmanian M, Humbert M, et al. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1538-44.
35. Martínez Pallí G, Drake BB, García-Pagán JC, Barberá JA, Arguedas MR, Rodríguez-Roisin R, et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6858-62.
36. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2003;37:192-197.
37. Blei AT. Portal hypertension and its complications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:275-282.
38. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10 year screening algorithm. *Hepatology*. 2006;44:1502-1510.
39. Ranson JHC, Turner JW, Roses DF et al. Respiratory complications in acute pancreatitis. *ANN Surg* 1974;179:557-566.
40. Browne GGW, Pictumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7086-7096.
41. Raghu MG, Wig JD, Kocchhar R et al. Lung complications in acute pancreatitis. *J Pancreas*. 2007;8:177-185.
42. Catherine MO, McAtthay MA, Frossard JLat al. Pancreatitis associated acute lung injury: new insight. *Chest*. 2003;124:2341-2351.

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES Y DE LA PARED TORÁCICA

M^a Antonia Gómez Mendieta, Ana Santiago Recuerda, Delia Romera Cano

RESUMEN

Las enfermedades neuromusculares y las alteraciones de la caja torácica producen una alteración ventilatoria restrictiva, que finalmente desemboca en una insuficiencia respiratoria global. Las manifestaciones clínicas respiratorias que presentan estos pacientes están estrechamente relacionadas con el grado de hipoventilación alveolar nocturna. Las alteraciones del intercambio gaseoso comienzan durante el sueño (fase REM), presentándose los primeros síntomas durante el mismo. Según progresa la severidad de la hipoventilación alveolar, a los síntomas nocturnos se asocia la sintomatología diurna. La ventilación no invasiva ha demostrado su eficacia en pacientes con patología neuromuscular y torácica, mejorando la supervivencia, su calidad de vida y el sueño.

El manejo de las secreciones tiene un papel fundamental en el tratamiento de los enfermos neuromusculares, disminuyendo el riesgo de las infecciones respiratorias, causa importante de morbilidad en estos enfermos.

La toma de decisiones y la elaboración del testamento vital debe formar parte del cuidado integral de estos enfermos

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Introducción

Las enfermedades neuromusculares (ENM) producen debilidad progresiva de los músculos con dificultad para deambular y realizar actividades cotidianas. En el curso evolutivo de estas enfermedades son muy frecuentes las complicaciones neumológicas y suele ser la causa de mortalidad en un 70 % de los pacientes⁽¹⁻³⁾. Cursan con afección de los músculos

respiratorios, sobre todo el diafragma, y cuando existe fracaso funcional y fatiga suele conducir a una insuficiencia respiratoria, ya sea de forma aguda o de forma progresiva.

Es un grupo muy heterogéneo⁽⁴⁾: pueden desencadenar los problemas respiratorios en meses la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia espinal (AMS), en años (distrofia muscular de Duchenne) y por último, las de lentísima evolución (distrofia muscular de Becker, distrofia de cintura) (Tabla 1). Además, su evolución en el tiempo puede estar perfectamente estudiada, como ocurre en la enfermedad de Duchenne, o ser muy variable de unos enfermos a otros e impredecible como en el caso de la ELA.

Fisiopatología

Los músculos forman una parte muy importante del aparato respiratorio, y se incluyen dentro de la bomba respiratoria: 1) los músculos inspiratorios son el motor de la ventilación, 2) los músculos espiratorios contribuyen a la tos, 3) los músculos bulbares protegen la vía aérea.

El desarrollo de la insuficiencia respiratoria en pacientes con debilidad de los músculos respiratorios secundaria a enfermedad neuromuscular se debe no sólo a la propia enfermedad. También hay otros mecanismos que contribuyen en mayor o menor grado⁽⁵⁾. Estos mecanismos son: 1) la alteración de las propiedades mecánicas del aparato respiratorio; 2) la aparición de fatiga muscular; 3) las alteraciones en el control de la ventilación; 4) las alteraciones en el intercambio de gases durante la noche que conduce a la pérdida de sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos, y 5) la disfunción de la vía aérea superior, lo que favorece la aparición de la apnea obstructiva

TABLA 1. Enfermedades neuromusculares que afectan a la función respiratoria y enfermedades neuropáticas

Asta anterior

- Secuelas de poliomielitis
- Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
- Enfermedad de Werdnig-Hoffman

Nervios periféricos

- Neuropatías (enf. de Charcot-Marie-Tooth)
- Lesión del nervio frénico
- Síndrome de Guillain-Barré
- Polineuropatía del enfermo crítico

Lesión neuromuscular

- Miastenia gravis, síndrome miasténico congénito, enf. de Eaton-Lambert
- Botulismo, intoxicación con organofosforados

Miopatías

- Miopatía adquirida:
 - Poliomiositis, dermatomiositis, miopatía del enfermo crítico
- Distrofia muscular progresiva:
 - Distrofia de Duchenne
 - Distrofia muscular de Becker
 - Distrofia miotónica (Steiner, Thomsen)
 - Distrofia facio-escápulo-humeral
 - Distrofia muscular de cinturas
- Miopatías congénitas:
 - Miopatía con core central, miopatía nemalínica, miopatía centronuclear
 - Distrofia muscular congénita
 - Distrofia muscular congénita con déficit de merosina
 - Distrofia muscular congénita con merosina normal
- Miopatías metabólicas:
 - Miopatías mitocondriales, glucogenosis

durante el sueño. El papel desempeñado por cada uno de estos mecanismos en el desarrollo de la insuficiencia respiratoria es diferente en cada paciente, dependiendo del tipo y la gravedad de su enfermedad en particular.

La debilidad de los músculos inspiratorios^(1-3,5,6) conduce a una disminución de los volúmenes pulmonares: capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital forzada (FVC), capacidad residual funcional (FRC) y capacidad vital (VC) con incremento del trabajo respiratorio.

Estos pacientes presentan un incremento de la frecuencia respiratoria, con disminución del volumen corriente, que conlleva a una respiración rápida y superficial. Aumenta el trabajo de los músculos respiratorios que ya están cansados, pudiendo aparecer fatiga muscular (aumento del índice de tensión de los músculos inspiratorios, TTmu)^(5,7,8).

A medida que el volumen corriente se reduce, la proporción entre éste y el espacio muerto aumenta, provocándose hipoventilación alveolar, asociado a las deformidades de la columna y a la presencia de pequeños tapones mucosos por tos inefectiva. Puede conducir a la aparición de colapsos alveolares, disminución de la tensión superficial alveolar y fibrosis/rigidez del tejido pulmonar que llegan a alterar las propiedades mecánicas toracopulmonares, con disminución de la complianza o distensibilidad pulmonar.

La debilidad muscular se traduce en una disminución de las presiones máximas inspiratoria (PIM) y espiratoria (PEM) observadas en los pacientes neuromusculares.

La difusión pulmonar (DLCO) suele estar escasamente alterada en estos pacientes, siendo los valores normales cuando esta se corrige con el volumen alveolar (KCO)⁽⁹⁾.

El sueño de los pacientes con enfermedades neuromusculares⁽¹⁰⁾ se caracteriza por una disminución del tiempo total de sueño, predominando el sueño en fase superficial, con presencia de múltiples despertares y disminución del sueño REM con una saturación basal de oxígeno disminuida, presencia de desaturaciones múltiples tipo valle predominantes en los períodos de sueño REM (período con movimientos oculares rápidos), acompañados de disminución de la ventilación (hipoxemia e hipercapnia), todo ello a consecuencia de la hipotonía muscular en esta fase de sueño. Pueden observarse ocasionalmente episodios de apneas en el sueño como ocurre en la distrofia muscular de Duchenne y en la enfermedad de Steiner.

Es importante conocer que en las enfermedades neuromusculares cuya evolución sea lenta y de inicio en la infancia, la debilidad

muscular puede originar deformidades de la caja torácica y escoliosis importantes, que deben corregirse quirúrgicamente. Así evitaremos el deterioro precoz de los volúmenes pulmonares y de la complianza^(11,12).

Clínica

Las manifestaciones de la debilidad de los músculos respiratorios no sólo dependen de la magnitud de ésta, sino de su forma de aparición, bien sea de forma aguda o crónica. Los síntomas y signos más habituales están estrechamente relacionados con el grado de hipoventilación alveolar nocturna⁽¹³⁾. Las alteraciones del intercambio gaseoso comienzan durante el sueño (fase REM), presentándose los primeros síntomas durante el mismo. Según progresa la severidad de la hipoventilación alveolar, a los síntomas nocturnos se asocia la sintomatología diurna^(13,14).

De este modo, solemos ver pacientes con cefalea, somnolencia, sueño no reparador, ortopnea, disnea no explicada, reducción de la intensidad de la voz y disnea que impide hablar escasas palabras.

Presentan taquipnea con respiraciones rápidas y superficiales. Según va progresando la debilidad muscular empiezan a utilizar los músculos accesorios con presencia de respiración abdominal. La disnea en decúbito supino indica fracaso del diafragma⁽¹⁵⁾.

La dificultad para conseguir una tos efectiva aumenta la incidencia de infecciones respiratorias e incluso de neumonías que pueden precipitar la insuficiencia respiratoria⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

En los casos donde se afectan los músculos glosofaríngeos podemos ver disfagia al principio a líquidos, que según va progresando la enfermedad se extiende a los alimentos sólidos desarrollando desnutrición. También se observa sialorrea y disfonía.

A todo esto, debemos sumar los síntomas propios de la enfermedad neuromuscular como incapacidad para deambular, disminución de fuerza en manos y brazos que impiden realizar actividades cotidianas como vestirse, asearse y manejar utensilios habituales (peines, cucharas, etc.).

Diagnóstico y seguimiento

Los pacientes con enfermedades neuromusculares suelen presentar en general una evolución crónica (ELA, distrofias musculares, etc.) y sólo en ocasiones se presentan situaciones de fallo respiratorio agudo, como ocurre en la miastenia gravis, el síndrome de Guillain-Barré y en un porcentaje pequeño pacientes con ELA.

Para llegar al diagnóstico de la afectación respiratoria en ENM es necesario realizar ciertos pasos rutinarios: historia clínica, estudio del sueño y pruebas funcionales.

Historia clínica

La debilidad muscular se hace evidente en la exploración física, apreciándose dificultad para andar, adoptar la bipedestación y, de manera más grave, con dificultad para hablar o ingerir líquidos. La disnea, la tos ineficaz y la presencia de cefalea matutina y somnolencia diurna pueden observarse en los diferentes estadios de la enfermedad. La presencia de la disnea en decúbito supino es un buen signo de fracaso diafragmático y se debe recoger siempre en la historia clínica^(13,15).

Alteraciones durante el sueño

Las alteraciones del intercambio gaseoso suelen iniciarse durante el sueño, porque el tono muscular es menor en este momento. La hipoventilación nocturna aparece inicialmente en la fase del sueño con movimientos oculares rápidos (REM) y luego se extiende al resto del sueño. Aunque algunas ENM pueden cursar con un aumento de las apneas e hipoapneas, a medida que la debilidad progresa no es infrecuente que el ronquido y el síndrome de apneas-hipoapneas del sueño pierda protagonismo^(13,14).

Exploración funcional

La sintomatología respiratoria a menudo no se correlaciona con el grado de compromiso respiratorio ni con la gravedad de la enfermedad de base. Las pruebas funcionales nos permiten disponer de datos objetivos para el seguimiento de estos pacientes y poder detectar de forma precoz el fallo ventilatorio. A veces, es

complicado conseguir resultados válidos por la gran debilidad de los músculos orofaciales que dificultan la colaboración de los enfermos. La espirometría, la pletismografía y el estudio de los músculos respiratorios nos ayudan a seguir la evolución periódica de los enfermos⁽⁶⁾.

Espirometría^(18,19)

No es un marcador sensible de la debilidad muscular. La capacidad vital (VC) no caerá por debajo de los valores normales hasta que la fuerza muscular esté gravemente comprometida y las presiones máximas sean iguales o inferiores al 50 % del valor de referencia. La VC es muy reproducible, por lo que será un buen parámetro para el seguimiento evolutivo, cuando los músculos se encuentren afectados. La hipoventilación alveolar será evidente cuando la VC sea inferior a 1,5 litros o a un 50 % del valor de referencia. Cuando la VC es menor de 680 ml es un predictor sensible de hipercapnia diurna⁽¹⁹⁾.

Los valores de la VC pueden variar en función de la posición del sujeto⁽¹⁶⁾. En individuos sanos, en decúbito supino, la presión del contenido abdominal produce una disminución de la VC alrededor de un 7,5 %. En los sujetos con enfermedades neuromusculares, diferencias entre la VC en decúbito supino y en sedestación mayores del 25 % suelen indicar fatiga del diafragma⁽¹⁶⁾.

Volúmenes pulmonares

Las ENM muestran un patrón restrictivo, con disminución de la capacidad pulmonar total (TLC). Por otro lado, la debilidad de los músculos espiratorios conduce a una disminución del volumen de reserva espiratoria y al incremento del volumen residual (RV). Existe una correlación inversa ente el RV y la presión espiratoria máxima en boca (PEMax). Fallat y cols.⁽²⁰⁾ han demostrado que el incremento del RV es uno de los primeros indicadores de debilidad muscular en ENM.

Fuerza de los músculos respiratorios

Como hemos explicado anteriormente, la causa principal del fracaso ventilatorio en las

ENM es la debilidad de los músculos respiratorios. Por ello, es importante poder disponer de pruebas que permitan evaluarlos. La determinación de las presiones estáticas máximas en boca (PIMax, PEMax) mide la fuerza de los músculos respiratorios inspiratorios y espiratorios^(21,22). Esta prueba presenta grandes limitaciones (variabilidad interindividual, debilidad de los músculos faciales). A pesar de esto, se ve que muestran disminuciones en sus valores cuando la espirometría todavía se encuentra dentro de los límites de la normalidad. La capacidad pulmonar total no se suele afectar hasta que el PIMax disminuye un 50 % del valor normal. Como consecuencia, el PIMax y PEMax son buenos indicadores de la fuerza de los músculos respiratorios y deben realizarse de rutina en los enfermos neuromusculares, dado que según sus valores se establecen pautas terapéuticas. Cuando las presiones máximas son inferiores al 50 % del valor de referencia hay hipercapnia; para generar una tos efectiva es necesaria una PEMax superior a 40 cmH₂O. El fallo ventilatorio tiene lugar cuando la fuerza muscular es inferior al 30 % de los valores de referencia.

La determinación de la presión transdiafragmática (Pdi) se considera un fiel reflejo de la fuerza del diafragma. Sin embargo, se realiza poco por el carácter invasivo. García Río y cols.^(7,8) demostraron que existe una alta correlación entre el índice tensión tiempo del diafragma (TTdi) y el índice tensión de los músculos (TTmu), así como entre la presión inspiratoria (PI) con la presión esofágica (Pes). De ahí que tanto el TTmu como la PI sean medidas fáciles de realizar en estos enfermos. Valores de TTmu mayores de 0,20 indican riesgo de fatiga muscular.

Fitting y cols.⁽²³⁾ comprobaron que la determinación de la presión nasal tras la maniobra de esnifado (SNIP) era útil para la medida y seguimiento de la fuerza en pacientes con ELA, puesto que es altamente reproducible y se correlaciona con la presión intratorácica.

La magnitud de los flujos máximos generados durante la fase expulsiva de la tos-flujo pico de tos (PCF), determina su efectividad para

expulsar las secreciones. El PCF puede medirse con facilidad e informa con suficiente exactitud de la capacidad real de la tos para liberar de secreciones las vías aéreas. Valores de PCF por debajo de 4,25 L/s en situación de estabilidad clínica son buenos predictores de la ineficacia de la tos durante un futuro episodio de agudización y establecen el momento de iniciar el aprendizaje de técnicas de ayuda⁽²⁸⁾. Valores de PCF por debajo de 2,67 L/s parecen ser el punto de corte para conseguir una tos eficaz⁽²⁵⁾.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes requiere de la aplicación de medidas generales y específicas^(11,12,26).

Medidas generales

Son necesarias una serie de medidas básicas, como adecuado soporte nutricional, hidratación, vacunación antigripal y antineumocócica, y abstinencia tabáquica. Cuando se afectan los músculos glossofaríngeos y aparece la disfagia habrá que plantear la gastrostomía como alternativa de apoyo nutricional^(26,27).

También es importante instaurar un programa de fisioterapia y rehabilitación respiratoria.

Entre las medidas específicas podríamos citar en primer lugar la cirugía ortopédica, como una medida de prevención, en el futuro, de las posibles complicaciones respiratorias⁽²⁸⁾.

La cirugía correctora de la deformidad de la columna (escoliosis, cifosis, etc.), mediante la aplicación de las varillas de Harrington, se ha mostrado eficaz cuando se realiza en la adolescencia, permitiendo la fijación vertebral y una mejora de la función respiratoria del 2 % al 11 %.

Medidas específicas

Para corregir la hipoventilación, el tratamiento aceptado es la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), aunque también hay que mencionar la ventilación por traqueotomía y la respiración glossofaríngea. El manejo de las secreciones forma una parte muy importante en el tratamiento de estos enfermos (Fig. 1).

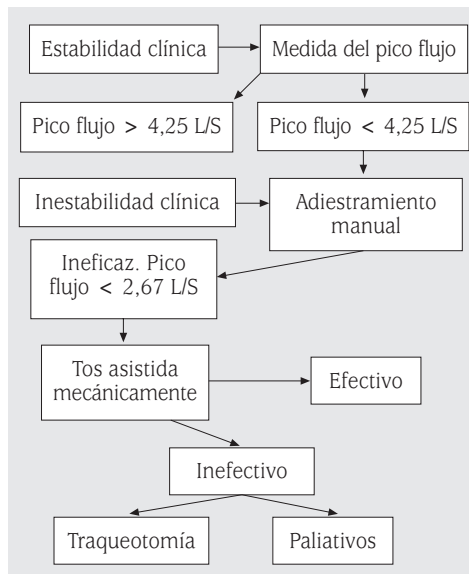


FIGURA 1. Manejo de secreciones en enfermos neuromusculares (modificado de Sancho J, Servera E).

Ventilación mecánica no invasiva

Ha demostrado su eficacia en pacientes con patología neuromuscular y toracógena, mejorando la supervivencia, su calidad de vida y el sueño⁽²⁹⁻³¹⁾. La VMNI provoca en estos pacientes: 1) el reposo de la musculatura respiratoria durante el sueño, que permite una mejora de la fuerza contráctil durante el período de vigilia; 2) mejora de la calidad del sueño a través de la corrección de los episodios de hipoventilación y desaturación fundamentalmente en la fase de sueño REM, disminuyendo los despertares nocturnos (arousals), y 3) al actuar frente a la hipoventilación nocturna mejora la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos⁽³¹⁾.

En general, se acepta que la indicación de la VMNI en los pacientes con ENM debe realizarse mediante la valoración combinada de los siguientes aspectos:

La presencia de síntomas clínicos, como la disnea, fatiga, etc., y datos que sugieran hipoventilación alveolar, son claramente una indicación para el inicio de VMNI, cuando se asocian alguno de los siguientes criterios fisiológicos: a) presencia de hipercapnia (presión arte-



FIGURA 2. Paciente con esclerosis lateral amiotrófica con ventilación no invasiva durante 24 horas al día; también es portadora de gastrostomía.

rial de $\text{CO}_2 \geq 45$ mmHg) en una gasometría arterial basal; b) demostración de alteraciones en la oxigenación nocturna, registradas mediante pulsioximetría nocturna con $\text{SatO}_2 \leq 90\%$ durante más de cinco minutos consecutivos, y c) la demostración de una presión inspiratoria máxima < 60 cmH₂O o bien una determinación de la FVC inferior al 50% del valor de referencia⁽⁵²⁻⁵³⁾.

La VMNI suele realizarse en un principio durante las horas nocturnas, pero posteriormente se van añadiendo horas diurnas según va progresando la enfermedad de base⁽⁵³⁾. El uso de diferentes interfases, incluida la pipa bucal, puede prolongar las horas de ventilación diurnas, e incluso, se pueden conseguir ventilaciones de 24 horas sin complicaciones, cuando el paciente no tenga claro o no quiera la traqueotomía^(54,55) (Fig. 2).

Ventilación por traqueotomía

No existen indicaciones claras para determinar la traqueotomía como alternativa a la VMNI. Se suele utilizar la traqueotomía en aquellos pacientes donde existe disfunción de la musculatura bulbar o cuando la dependencia de la VMNI es casi de 24 horas.

Marchese y cols.⁽⁵⁶⁾ estudiaron durante 10 años pacientes con ventilación por traqueotomía, divididos en tres grupos: pacientes con ENM, enfermedades pulmonares y otras enfermedades. La supervivencia en los ENM era

mucho más alta que los enfermos pulmonares. La traqueotomía sólo se complicó en menos de un 3%. La mayoría de los sujetos a estudio estaban contentos de haber escogido la traqueotomía y volverían a elegirla. Más de la mitad de los cuidadores estaban contentos de la opción escogida.

Respiración glossofaríngea

Consiste en la contracción de la glotis para instilar el aire dentro de los pulmones. Algunos autores⁽⁵⁷⁾ consideran que puede ser útil en los pacientes con alta dependencia del ventilador, para dejar libre de ventilación las horas diurnas.

Manejo de secreciones

El objetivo de estas técnicas es asistir o sustituir a los músculos respiratorios cuando estos se encuentran debilitados hasta el punto de ser incapaces de generar un esfuerzo tusígeno efectivo. En la práctica clínica se utilizan sobre todo en las enfermedades neuromusculares.

Tos asistida manual: consiste en la compresión (thrust) del tórax, abdomen o unión toracoabdominal durante la fase expulsiva de un esfuerzo tusígeno. En los casos en los que la FVC es inferior a 1.500 ml (o al 75% de su valor teórico) es conveniente realizarla después de obtener la capacidad máxima de insuflación (MIC)⁽⁵⁸⁾. Se conoce como MIC el máximo volumen de aire que, con la glotis cerrada, puede ser mantenido intrapulmonar para después ser expulsado. La MIC se consigue introduciendo artificialmente aire en los pulmones mediante insuflaciones con un resucitador manual tipo ambú o mediante emboladas de un ventilador volumétrico.

La efectividad de las técnicas de tos asistida (MIC + thrust) depende de la colaboración del paciente, del grado de disfunción bulbar y de la compliancia toracopulmonar. Cuando los picos flujo de tos (PCF) asistidos manualmente sobrepasan los 4 L/s, no tiene sentido utilizar técnicas de tos asistida mecánica, pues no aportan mayores beneficios que las manuales⁽²⁴⁾.

Contraindicación: deben respetarse los períodos de digestión, y llevar especial cuidado en

la osteoporosis, por el riesgo de fracturas costales.

Tos asistida mecánicamente (In-Exuflación mecánica)⁽³⁹⁻⁴¹⁾: el procedimiento se inicia aplicando presión positiva en la vía aérea mediante un dispositivo mecánico (Cough-Assist), que insufla al máximo los pulmones (insuflación), para seguidamente transformar esa presión positiva en negativa (exuflación). Este cambio brusco de presión en tan poco tiempo (< 0,02s) genera unos flujos de aire capaces de arrastrar hacia el exterior las secreciones respiratorias.

Si la exuflación se acompaña de un thrust toracoabdominal, se incrementa la efectividad de la maniobra. Cada sesión consta de 6-8 ciclos (un ciclo está compuesto, habitualmente, por 2 segundos de insuflación y 3 segundos de exuflación) con presiones en torno a ± 40 cmH₂O, seguidos de unos 5-10 minutos de descanso para evitar las hiperventilaciones.

Presiones inferiores a ± 30 cmH₂O son inefectivas, y en situaciones agudas, con aumento de la resistencia de la vía aérea por retención de secreciones, o en situaciones con disminución de la compliancia toracopulmonar, pueden ser necesarias presiones más elevadas.

Aunque la tos asistida mecánica no requiere la colaboración del paciente, su utilidad está limitada por el grado de disfunción bulbar. En los enfermos con afectación bulbar severa se produce un colapso dinámico durante la exuflación que impide que los flujos sean efectivos⁽⁴⁴⁾. Contraindicaciones absolutas: antecedentes de barotrauma y presencia de bullas pulmonares.

Contraindicaciones relativas: broncoespasmo. Salvo en situaciones de urgencia, no debe utilizarse tras las comidas, por el riesgo de arrastrar contenido gástrico.

Decisiones al final de la vida

La ley básica de autonomía del paciente y las regulaciones administrativas posteriores han desarrollado los procedimientos que otorgan validez a estos documentos donde se decide sobre actitudes terapéuticas y cómo abordar el proceso de la muerte⁽⁴²⁾.

Pueden redactar el testamento vital en dos situaciones: a) sujetos sanos donde se plantean la probable situación de estar afectados por una patología y no tengan capacidad para tomar decisiones. El clínico en ese momento tendrá que tener en cuenta dicha voluntad para respetarla y hacerla efectiva. De aquí la importancia de que en las comunidades autónomas se trabaje en conseguir buenos formatos, donde se expliciten diversas situaciones clínicas, diferentes medios de soporte vital que se aceptan o rechazan, y también los valores y criterios que el paciente desea que se tengan en cuenta. Será de gran ayuda si se cuenta, además, con un representante designado por el paciente, que dialogue con los profesionales para interpretar los valores del paciente y aplicarlos a la situación clínica; b) en segundo caso están los pacientes con una enfermedad progresiva y potencialmente mortal. La recogida de las últimas decisiones debe hacerse por el médico, y registrarla cuidadosamente en la historia. Si ambos, médico y paciente, lo creen necesario, dicha planificación puede conllevar también un documento de voluntad anticipada, pero no es imprescindible que eso ocurra. Por tanto son los clínicos quienes, a través del diálogo con los enfermos crónicos, tienen que hacer explícita esta posibilidad al paciente, mostrándole su utilidad para la toma de decisiones en el futuro. Decisiones como la gastrostomía, traqueotomía y uso de opioides deben ser decididas entre el paciente, la familia y el equipo médico. El testamento vital se puede modificar en cualquier momento.

ENFERMEDADES DE CAJA TORÁCICA

Introducción

Diversas enfermedades que afectan a la caja torácica pueden cursar en su evolución con fracaso ventilatorio (Tabla 2). Entre todas ellas, las que pueden afectar más profundamente a la función respiratoria son la cifoescoliosis, y las secuelas producidas en el tratamiento de la tuberculosis, como la toracoplastia. Otras enfermedades implican a los huesos de la caja torácica o a la columna vertebral, como las mal-

TABLA 2. Alteraciones de la caja torácica

- Cifoescoliosis idiopática
- Secuelas de toracoplastia
- Secuelas de neumotórax terapéutico
- Fibrotórax
- Herniaciones abdominales
- Obesidad
- Cifoescoliosis secundarias:
 - Enfermedades del tejido conectivo (osteogénesis imperfecta, espondilolitis anquilosante, síndrome de Marfan)
 - Enfermedades neuromusculares (distrofia muscular, poliomielitis, parálisis cerebral, ataxia de Friedreich, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth)
 - Enfermedades vertebrales (osteoporosis, osteomalacia, espondilitis tuberculosa, neurofibromatosis múltiple de Von Recklinghausen)
- Malformaciones congénitas (pectus excavatum, pectus carinatum)

formaciones congénitas (pectus excavatum, pectus carinatum) y las enfermedades del tejido conectivo (espondilolitis anquilosante, osteogénesis imperfecta). Por último, también las hernias abdominales pueden alterar el funcionamiento de la caja torácica.

La cifoescoliosis⁽⁴⁴⁾ cursa con una deformidad de la columna en una angulación anteroposterior, o un desplazamiento o curvatura lateral o ambos. La severidad de la deformidad puede valorarse mediante la medición del ángulo de Cobb. El ángulo de Cobb (Fig. 3) se forma por las tangentes al borde superior de la vértebra más alta y al borde inferior de la más baja. Su cuantificación ha sido utilizada como factor pronóstico y predictor de los efectos de la enfermedad sobre la función pulmonar y el riesgo de fallo respiratorio. Se ha observado que las alteraciones importantes de la función pulmonar se encuentran cuando las curvas de deformidad tienen un ángulo de Cobb superior a 70-80°. En estos casos, la función del diafragma está alterada, por lo que la función respiratoria depende en mayor grado de los músculos

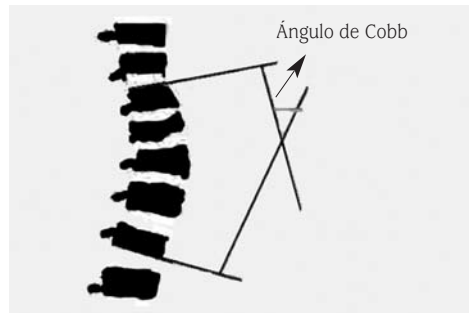


FIGURA 3. Medida del ángulo de Cobb.

accesorios. Dado que la actividad de éstos disminuye durante la noche, puede aparecer hipoxemia y, consecuentemente, poliglobulia. Otros factores a tener presentes son la localización y el número de vértebras torácicas afectadas. A largo plazo, únicamente los pacientes con curvas superiores a 100°, y asociados a otros factores, suelen desarrollar insuficiencia respiratoria crónica y *cor pulmonale*. Cuando la deformidad no supera los 50° pero se asocia a una hipocifosis (pérdida de la cifosis torácica fisiológica), el pronóstico empeora. Lo mismo sucede si se asocia hábito tabáquico. Una escoliosis de una magnitud media (40-60°), sin alteración de la cifosis fisiológica, tiene baja posibilidad de ocasionar problemas respiratorios graves. En escoliosis torácicas moderadas (< 35°) se puede mejorar la función pulmonar mediante ejercicio⁽⁴⁴⁾.

La toracoplastia consiste en una técnica quirúrgica de colapso para el tratamiento de las enfermedades respiratorias (tuberculosis pulmonar, infecciones, etc.), y fue ampliamente utilizada en los años previos a la aparición de las drogas tuberculostáticas.

Los pacientes a los cuales se les realizó este tratamiento presentan deformidades importantes de la caja torácica, escoliosis y engrosamiento pleural y, en su evolución, cursan con alteraciones de la ventilación y de la función muscular respiratoria, origen de la insuficiencia respiratoria hipercápnica. Otras entidades como los fibrotórax, también pueden cursar en su evolución con alteraciones de la ventilación. Entre el conjunto de enfermedades posibles, existen

entidades, como las hernias abdominales y enfermedades del tejido conectivo, que también pueden alterar el funcionamiento de la caja torácica pero son menos prevalentes⁽⁹⁾. El comienzo de los síntomas suele ser tardío, en general suelen comenzar a partir de la 5ª década de la vida, desarrollando en los años posteriores el fallo respiratorio y el cor pulmonale, principal causa de fallecimiento en estos pacientes.

Las alteraciones respiratorias que conllevan la presencia de fallo respiratorio son más frecuentes en aquellos enfermos que presentan escoliosis severas con angulaciones de Cobb superiores a 80°, escoliosis largas (torácicas y cervicales altas) y escoliosis de inicio muy temprano en la infancia^(9,30,31).

Fisiopatología

Los principales problemas que plantea la cifoescoliosis son tres: a) cambios en la estática vertebral, lo que conduce a anomalías morfológicas y a dolor por contracturas musculares, b) lesiones neurológicas, compresiones neuropáticas y la temida compresión medular con paraplejía y c) como se comentó previamente, los pacientes con una cifoescoliosis grave pueden desarrollar una insuficiencia respiratoria.

Las alteraciones y mecanismos fisiopatológicos implicados son múltiples y complejos.

Alteración ventilatoria restrictiva

Las alteraciones en las propiedades mecánicas del sistema respiratorio van a originar una alteración ventilatoria restrictiva caracterizada por una disminución en los volúmenes pulmonares: capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital forzada (FVC), capacidad residual funcional (FRC) y capacidad vital (VC), mientras que el volumen residual (RV) apenas se altera. La determinación seriada de la capacidad vital (VC) es un parámetro importante en el control evolutivo de estos pacientes; la presencia de valores inferiores a 1 litro (menor del 50% de su valor teórico), se asocia a una mayor predisposición de presentar complicaciones respiratorias^(30,31,46).

La deformidad de la caja condiciona un tórax rígido, disminuye la distensibilidad pulmonar o compliancia, también disminuye por la presencia de microatelectasias secundarias a la inmovilidad de algunas zonas de la caja torácica. La difusión pulmonar (DLCO) no se modifica apenas en estos pacientes. Los valores se normalizan cuando la DLCO se corrige con el volumen alveolar (KCO)^(9,46).

No es extraño encontrar también alteraciones ventilatorias obstructivas secundarias a uso del tabaco.

Cambios en el patrón ventilatorio

En estos pacientes se suele ver un incremento en la frecuencia respiratoria, una disminución del volumen corriente y, en consecuencia una respiración rápida y superficial. A medida que el volumen corriente se reduce, el espacio muerto aumenta. La respuesta ventilatoria al anhídrido carbónico (CO₂) puede estar disminuida proporcionalmente al grado de afectación de la caja torácica^(9,46).

Alteración entre la ventilación y la perfusión

La presencia de microatelectasias pulmonares y la existencia de fenómenos shunt, que son dependientes del grado de curvatura de la columna (son más frecuentes cuando el ángulo de Cobb es mayor a 65°). Aparece la hipoxemia, que si es mantenida puede conducir al desarrollo de vasoconstricción pulmonar, hipertrofia ventricular derecha y cor pulmonale.

Anomalías del sueño

De igual forma que en las ENM, los pacientes con deformidad torácica sufren una disminución del tiempo total de sueño. Predomina el sueño superficial, con múltiples despertares y reducción del sueño REM. Existen múltiples desaturaciones tipo valle, predominantes en los períodos de sueño REM, con descenso de la ventilación (hipoxemia e hipercapnia). En los enfermos toracógenos los episodios de hipoventilación se pueden acompañar de apneas centrales sobre todo en las fases REM del sueño⁽⁴⁶⁾.

Debilidad de los músculos respiratorios

El cambio en la morfología y la estructura torácica cambia la alineación de las fibras musculares. Hay un aumento del trabajo respiratorio para mover un tórax rígido. Los músculos se encuentran en unas condiciones mecánicas desfavorecidas, y ello se traduce en una caída de las presiones máximas inspiratorias.

Clínica y diagnóstico

Son pacientes con alteraciones radiológicas, donde la clínica que predomina es la hiper-cápnic y los síntomas de hipoventilación (somnia, cefalea y disnea). Desde un punto de vista clínico son muy superponibles a las alteraciones que encontramos en las ENM, teniendo en cuenta que los músculos respiratorios se encuentran más conservados, por lo que los problemas relacionados con el manejo de secreciones sólo aparecen en enfermos con VC muy bajas. El tipo de alteración observado habitualmente es el restrictivo. Éste comporta un volumen pulmonar pequeño, mayor trabajo respiratorio, alto coste energético, hipoxemia, acidosis respiratoria por hipoventilación, inadecuada respuesta ventilatoria al estímulo hipóxico, hipertensión arterial pulmonar, limitación del desarrollo del parénquima pulmonar, así como anómala relación entre función pulmonar y mecánica muscular respiratoria^(2,30).

El problema fundamental en el manejo de estos enfermos es la escasa reserva respiratoria, ya que las tareas cotidianas las realizan a capacidad máxima, lo que hace que incluso problemas leves, como un incremento de peso, el tabaquismo, la coexistencia de una enfermedad obstructiva crónica (EPOC), una infección o una intervención quirúrgica, sean causa de una descompensación respiratoria⁽⁴⁶⁾.

Tratamiento

El tratamiento de estos enfermos incluye tanto la aplicación de medidas generales como específicas.

Medidas generales

Las medidas generales consistirían en el soporte nutricional, hidratación, vacunación antigripal y antineumocócica, la abstinencia tabáquica, evitar la obesidad y un programa de fisioterapia y rehabilitación respiratoria.

Medidas específicas

Ventilación mecánica no invasiva

Ha demostrado su eficacia en pacientes con patología neuromuscular y toracógena, mejorando la supervivencia, su calidad de vida y el sueño⁽²⁹⁻³¹⁾. Las indicaciones para el tratamiento con VMNI en pacientes con enfermedades de caja son: la presencia de síntomas clínicos, como disnea, fatiga etc., junto a manifestaciones de hipoventilación alveolar, son claramente una indicación para el inicio de VMNI, cuando se asocian alguno de los siguientes criterios fisiológicos: a) presencia de hipercapnia ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg) en una gasometría arterial basal, o b) demostración de alteraciones en la oxigenación nocturna, registradas mediante pulsioximetría nocturna con $\text{SatO}_2 \leq 90\%$ durante más de cinco minutos consecutivos⁽⁵³⁾.

Cirugía correctora^(44,45)

De la deformidad de la columna intenta aliviar la deformidad y evitar su progresión mediante artrodesis de la curva primaria, haciendo una fijación vertebral. La técnica depende de la edad del paciente, del tipo y medida de la deformidad y de la presencia o ausencia de una compresión medular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hills NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve*. 2004;29:5-27.
2. Bach JR. Progressive neuromuscular and degenerative diseases. In: Ambrosino N, Goldstein RS (eds). *Ventilatory Support for Chronic Respiratory Failure*. New York, Informa Healthcare Pub, 2008;445-55.

3. Ambrosino N, Carpeno N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J*. 2009;34:44-51.
4. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:141-50.
5. Díaz-Lobato S, Ruiz-Cobos A, García-Río FJ, Villamor-León J. Fisisopatología de la insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular. *Rev Neurol*. 2001;32:91-5.
6. Masdeu MJ, Ferrer A. Serie 4: los músculos respiratorios en las enfermedades neuromusculares y de la caja torácica. Función de los músculos respiratorios en las enfermedades neuromusculares. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:176-83.
7. García-Río F, Pino JM, Ruíz A, Díaz S, Prados C, Villamor J. Accuracy of noninvasive estimates of respiratory muscle effort during spontaneous breathing in restrictive diseases. *J Appl Physiol*. 2003;4:1542-9.
8. García-Río F, Mediano O, Pino JM, Lores V, Fernández I, Alvarez-Sala JL, Villamor J. Noninvasive measurement of the maximum relaxation rate of inspiratory muscles in patients with neuromuscular disorders. *Respiration*. 2006;73:474-80.
9. Jareño J, Arias E, Granda-Oreve F. Ventilación mecánica no invasiva en las enfermedades neuromusculares y de deformidades de caja torácica. En: De Lucas P, Jareño J (eds.). *Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. Ventilación no invasiva*. Madrid: Ergon; 2006. p. 90-114.
10. Culebras A. Sleep and neuromuscular disorders. *Neurol Clin*. 2005;23:1209-23.
11. Finder JD, Brinkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Lannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *ATS Consensus Statement*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:456-65.
12. Ciafaloni E, Moxley RT. Treatment options for Duchenne muscular dystrophy. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10:86-93.
13. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:141-50.
14. Bach JR. Physiology and pathophysiology of hypoventilation: ventilatory vs oxygenation impairment. In Bac JR. *Noninvasive mechanical ventilation*. Philadelphia: Hanley and Belfus. 2002;25-43.
15. Langevin B, Petitjean T, Philit F, Robert D. Nocturnal hypoventilation in chronic respiratory failure due to neuromuscular disease. *Sleep*. 2000;23:204-8.
16. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2002;121:422-36.
17. Pryor JA. Physiotherapy for airway clearance in adults. *Eur Respir J*. 1999;14:1418-24.
18. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. 2007;131:368-75.
19. Phillips MF, Quinlivan RCM, Edwards RHT, Calverly PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2191-4.
20. Fallat RJ, Jewitt B, Bass M, Kamm B, Norris FH. Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 1979;36:74-80.
21. Casan P, Mayos M, Gáldiz J, Giner J, Fiz JA, Montserrat JM. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. Propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol* 1990; 26:223-8.
22. American Thoracic Society, European Respiratory Society. *ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:518-624.
23. Fitting JW, Paillex R, Hirt L, Aebischer P, Schluemp M. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46:887-93.
24. Sancho J, Servera M. Guía para el manejo de secreciones respiratoria. Grupo de Trabajo SAHS y VMNI de la Sociedad Valenciana de Neumología. Valencia 2009. Disponible en: http://www.svneumo.org/html/secretaria/GUIA_SECRECIONES.
25. Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure: a different approach to weaning. *Chest*. 1996;110:1566-71.
26. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-

- based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007; 8:195-215.
27. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1: CD004030.
 28. Bach JR, Sabharwal S. High pulmonary risk scoliosis surgery: role of noninvasive ventilation and related techniques. *J Spinal Disord Tech.* 2005;18:527-30.
 29. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest.* 2006; 130:1879-86.
 30. Annane D, Orlikowski D, Chevret S, Chevolet JC, Raphaël JC. Ventilación mecánica nocturna para la hipoventilación crónica en pacientes con trastornos neuromusculares y de la pared torácica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 31. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Simmonds A, Polkey MI. Mechanism of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax.* 2005;60:754-60.
 32. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PS, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology.* 2003;61:171-7.
 33. Metha S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;163:540-77.
 34. Servera E, Sancho J, Zafra MJ, Catalá A, Vergara P, Marin J. Alternatives to endotracheal intubation for patients with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84: 851-57.
 35. Bach JR. A comparison of long-term ventilatory support alternatives from the perspective of the patient and care giver. *Chest.* 1993;104: 1702-6.
 36. Marchese S, Lo Coco D, Lo Coco A. Outcome and attitudes toward home tracheostomy ventilation of consecutive patients: a 10-year experience. *Respir Med.* 2008;102:430-6.
 37. Bach JR. Respiratory muscle aids: patient evaluation, respiratoryaid protocol, and outcomes. In: Bach JR, ed. *The Management of Patients with Neuromuscular Disease.* Philadelphia, Hanley and Belfus, 2004:271-308.
 38. Kang SW, Bach JR. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79:222-7.
 39. Sancho J, Servera E, Marin J, Vergara P, Belda FJ, Bach JR. Effect of lung mechanics on mechanically assisted flows and volumes. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004;83:698-703.
 40. Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest.* 1993;104:1553- 62.
 41. Vianello A, Corrado A, Arcaro G, Gallan F, Oric C, Minuzzo M, Bevilacqua M. Mechanical insufflation-exsufflation improves outcomes for neuromuscular disease patients with respiratory tract infections. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005; 84:83-8.
 42. Couceiro Vidal A; Pandiella A. La EPOC: un paradigma para el uso de directivas previas y la planificación anticipada de decisiones Arch Bronconeumol. 2010;46:325-31.
 43. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care. National Consensus Project for Quality Palliative Care. www.nationalconsensusproject.org/guideline.pdf Date last accessed: June 17,2007.
 44. Molina A, Ramírez M, García-Casas O, Puig LI, Cáceres-Palou E, Gea J, Bago J. Nuevas perspectivas en el tratamiento quirúrgico de las enfermedades graves de la caja torácica que cursan con afectación respiratoria Arch Bronconeumol. 2003;39:507-13.
 45. Díaz Lobato S, Santiago A, Mayorales Alises S, Gómez Mendieta MA. Ventilación mecánica no invasiva y cirugía correctora de cifoescosis. En: Esquinas Rodríguez AM (ed). *Tratado de ventilación mecánica no invasiva. Práctica clínica y metodología.* Madrid: Aula Médica. 2006. p. 656-61.
 46. Cabrera Lacalzada C, Díaz Lobato S. Afectación respiratoria en las enfermedades de la caja torácica y del esqueleto. En: Álvarez-Sala Walter JL, Casan Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V (eds.). *Neumología Clínica.* 2010. p. 677-84.

OBESIDAD Y ENFERMEDADES ENDOCRINOMETABÓLICAS

Araceli Abad Fernández

RESUMEN

La obesidad constituye la enfermedad endocrina más prevalente en todo el mundo. Aunque sus implicaciones en la patología respiratoria no han sido muy bien estudiadas, los pacientes obesos presentan una alteración en la mecánica respiratoria que, junto con el desarrollo de un estado de inflamación sistémica, puede desencadenar o contribuir al desarrollo de diversas enfermedades respiratorias.

Por otro lado, en el capítulo se recogen las principales enfermedades endocrinometabólicas, algunas de las cuales, como las enfermedades por depósito, se caracterizan por su heterogeneidad y su baja prevalencia en nuestro medio. Otras (diabetes mellitus, patología tiroidea, etc.) forman parte de la comorbilidad de gran parte de nuestros enfermos respiratorios, por lo que es fundamental conocer en qué medida estas pueden afectar al sistema respiratorio.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente en todo el mundo y supone una importante sobrecarga sociosanitaria⁽¹⁾. Aunque se ha prestado poca atención a la repercusión de esta sobre las enfermedades respiratorias, sabemos que el índice de masa corporal (IMC) se relaciona inversamente con la función pulmonar y tiene efectos sobre los fenómenos inflamatorios existentes a nivel local. Las enfermedades respiratorias en las que la obesidad puede jugar un papel importante en su etiopatogenia son el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS) y el síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH). Además, interfiere en la aparición o empeo-

ramiento del control del asma, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tromboembolismo pulmonar (TEP), hipertensión pulmonar (HTP), etc.

Dentro de la patología endocrinometabólica y su repercusión sobre el aparato respiratorio, podríamos diferenciar claramente en dos entidades: por un lado, un grupo muy heterogéneo de enfermedades metabólicas que cursan con el depósito de distintas sustancias en el sistema respiratorio, caracterizadas por su baja incidencia en nuestro medio. Por otro lado, se encontrarían aquellas enfermedades endocrinas sistémicas, tales como la diabetes mellitas (DM) o la patología tiroidea, que pueden afectar al aparato respiratorio en mayor o menor medida.

OBESIDAD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede alterar el estado de salud⁽¹⁾. Se trata de la enfermedad metabólica más frecuente en todo el mundo y se estima que en el 2015 afectará a unos 3.000 millones de adultos (entre obesos y preobesos). Constituye por tanto un problema de salud pública que alcanza inclusive a la población infantil, llegando también a constituir la patología más frecuente en este subgrupo poblacional en países desarrollados⁽²⁾.

La obesidad por sí sola supone un aumento de la mortalidad con un importante coste sociosanitario, a lo que hay que añadir las complicaciones derivadas de su asociación con otras enfermedades cardiovasculares y alteraciones metabólicas (hipertensión arterial, DM, cardiopatía isquémica, etc.)⁽³⁾.

TABLA 1. Clasificación del índice de masa corporal en adultos

Índice de masa corporal (kg/m ²)	Clasificación en adultos
18,5-24,9	Sanos
25-29,9	Sobrepeso
30-34,9	Obesidad clase I
35-39,9	Obesidad clase II
≥ 40	Obesidad clase III (obesidad mórbida)

Aunque se ha estudiado poco la relación existente entre la obesidad y las enfermedades respiratorias, el IMC supone una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), así como un aumento del estado inflamatorio sistémico⁽⁴⁾. Por ello, la obesidad puede contribuir al empeoramiento de la EPOC o el asma, además de estar involucrado directamente con el desarrollo del SAHS o el SOH⁽⁵⁾.

Su clasificación atiende al IMC expresado en kilos por metro cuadrado (kg/m²), siendo el IMC > 30 kg/m² el índice considerado como patológico (Tabla 1). En función de cómo se distribuya la grasa corporal, podemos clasificar la obesidad como central o periférica. En la obesidad central, la mayoría de la grasa se deposita en la región abdominal, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular⁽¹⁾. En la obesidad periférica, la grasa tiende a localizarse en el tejido subcutáneo de la parte inferior del cuerpo. El IMC resulta de utilidad para clasificar la cantidad de grasa corporal en relación con la talla y el peso, pero no aporta información respecto a la distribución de la misma, resultado de mayor utilidad para este fin el cociente cintura/cadera y el perímetro de la cintura. De hecho, un mayor índice de perímetro de la cintura, se ha asociado con un mayor descenso del FEV1 y de la de la capacidad vital forzada (CVF)⁽⁶⁾.

Aunque el aumento de masa corporal puede afectar a la función respiratoria, parece que este efecto es más marcado en los hom-

TABLA 2. Alteraciones en parámetros respiratorios asociados a la obesidad

Efecto de la obesidad sobre los diferentes parámetros respiratorios

- Disminución del EVR: atelectasia
- Conservación de la TLC: disminuido en obesidad extrema
- Disminución del FEV1
- Ratio FEV1/CV normal
- DLCO normal o aumentado
- Incremento de la resistencia de la vía aérea: Riesgo de asma y SAHS
- Incremento del trabajo respiratorio
- Disfunción diafragmática por incremento del tejido adiposo abdominal
- Alteración del patrón respiratorio (rápido y superficial)
- Incremento del VCO₂
- Disminución de la compliance tóraco-abdominal.
- Incremento del gradiente PAO₂/PaO₂ por desequilibrio V/Q

EVR: volumen de reserva espiratorio; TLC: capacidad pulmonar total; FEV1. Volumen espiratorio en el primer segundo; CV: Capacidad vital; DLCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono; VCO₂: Producción del dióxido de carbono; PAO₂: Presión parcial alveolar de oxígeno; PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno; V/Q: relación ventilación/perfusión.

bres que en las mujeres, posiblemente debido a la diferente distribución de la grasa corporal, que en el caso del género masculino suele ser de distribución central, afectando así más a la caja torácica y a los músculos involucrados en la respiración⁽⁷⁾.

La exploración funcional suele caracterizarse por una disminución del volumen de reserva espiratorio (ERV) y de la capacidad residual funcional (CRF). Otros parámetros respiratorios, tales como el volumen residual (RV), la capacidad vital (CV) y la capacidad pulmonar total (TLC), pueden estar respetadas o en algunos casos (como en las obesidades extremas), disminuidas hasta en el 20-30 % respecto a sus valores de referencias⁽⁸⁾ (Tabla 2). En tales

casos, debemos pensar en la asociación con patologías respiratorias.

La grasa abdominal produce una disminución de la distensibilidad de la pared torácica, de los músculos respiratorios, del diámetro de las vías respiratorias periféricas y la de los volúmenes pulmonares. El menor descenso diafragmático, produce el cierre de las unidades pulmonares más periféricas, lo que altera la relación ventilación/ perfusión. Además, todos estos hechos, se incrementan en decúbito supino y más aún durante el sueño, lo que supone una disminución de la PaO_2 y un mayor trabajo respiratorio por ineficacia de los músculos respiratorios⁽⁸⁾.

Obesidad y alteraciones respiratorias durante el sueño: SAHS y SOH

La obesidad tiene efectos no sólo sobre el colapso de la vía aérea (mediante el depósito de tejido adiposo en la región faríngea), sino también sobre el control respiratorio: la leptina, hormona derivada del tejido adiposo involucrada en el control del apetito y de la saciedad, se encuentra elevado en pacientes obesos, existiendo un cierto grado de resistencia a dicha hormona en estos pacientes^(9,10). Altas concentraciones de leptina en sangre, podrían estar alterando la respuesta a la hipercapnia. Además, en los pacientes con SAHS, la fragmentación de sueño y la hipoxemia intermitente, incrementarían aún más la persistencia del SAHS y obesidad, lo que ocasionaría un círculo vicioso difícil de romper.

Durante el sueño, se producen importantes cambios en la mecánica pulmonar y el control de la ventilación, lo que puede poner de manifiesto en los sujetos obesos, la existencia de una mayor afectación del patrón ventilatorio respecto de aquellos que no lo son: la hipotonía muscular de la vía aérea superior, la desigualdad de la relación ventilación- perfusión, el descenso de la CFR y el descenso del impulso ventilatorio, son alguna de las causas que hace que estos individuos sean más proclives a sufrir trastornos respiratorios durante el sueño, principalmente SAHS, SOH e hipoxemia nocturna.

En el caso del SAHS, el documento nacional de consenso del 2005 lo define como “cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo- conductuales, respiratorios, cardiacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior que se mide mediante el índice de apnea- hipopnea (IAH) y que se repite 5 o más veces por hora de sueño⁽¹¹⁾. Dentro de su etiopatogenia, la edad, el sexo (más frecuente en varones) y el IMC, son los tres factores de riesgo más importantes. De ellos, la obesidad, está involucrado hasta en el 40% de los casos siendo el único de los tres modificable⁽¹²⁾.

Por otra parte, el SOH se define como la existencia de hipercapnia diurna ($\text{pCO}_2 > 45$ mmHg) en individuos con obesidad ($\text{IMC} > 30$ kg/m^2) en ausencia de otras causas de hipoventilación (enfermedades neuromusculares, alteraciones de la caja torácica, patología neuromuscular, etc.)⁽¹³⁾. Aunque se desconoce la prevalencia de esta enfermedad en la población general, el estudio de Nowar et al. puso de manifiesto que el 31 % de los pacientes hospitalizados con un $\text{IMC} > 35$ kg/m^2 , presentaban hipercapnia diurna, no explicable por otras causas⁽¹⁴⁾.

Pero, ¿por qué no todos los individuos que presentan un IMC elevado desarrollan hipercapnia diurna?. Esto implicaría que, además del peso corporal, existen otros mecanismos involucrados en el desarrollo de esta entidad: a las alteraciones de la mecánica ventilatoria que acontecen en individuos obesos y la implicación de la leptina ya comentado anteriormente, habría que añadir la existencia de alteraciones en el control ventilatorio de pacientes con SOH objetivada en estudios experimentales donde, los pacientes obesos que no retienen carbónico durante la vigilia, presentan un aumento del impulso respiratorio que compensarían los cambios ventilatorios acontecidos durante la noche, a diferencia de los pacientes con SOH, en los que no se identifican estas modificaciones⁽¹⁵⁾.

De hecho, algunos autores comparten que, tanto el SAHS como el SOH forman parte de

la misma entidad, donde el SOH sería un estadio más avanzado del SAHS⁽¹⁶⁾. De hecho, el 90 % de los pacientes hipercápnicos presentan un SAHS. En estos últimos individuos, la presencia de colapso de la vía aérea vendría seguida de un periodo de hiperventilación que sería de utilidad para eliminar el exceso de pCO₂. En el caso de los enfermos con SOH, la hipercapnia se produciría como consecuencia de una respuesta ventilatoria insuficiente para lograr el lavado nocturno de pCO₂.

Repercusión del tratamiento de la obesidad sobre los trastornos respiratorios nocturnos

Tanto en el caso del SAHS como del SOH, el tratamiento inicial consiste en la pérdida de peso. Sin embargo, que los enfermos pierdan peso y que mantengan dicha pérdida a lo largo del tiempo, es un reto difícil, ya que supone una modificación en su estilo de vida que no todos son capaces de llevar a cabo. Aunque cabría suponer que una disminución de peso implicaría una disminución del IAH y por tanto una curación o mejoría del individuo obeso, existen estudios controvertidos al respecto. De hecho, en el estudio de cohorte de Wisconsin, se ha objetivado que incrementos del 20 % del peso, se asociaron a un incremento del 70 % del IAH, mientras que una reducción del 20 % del peso, se asoció a una disminución del 48 % del IAH, que no siempre se viene seguido de un cambio en la actitud terapéutica adoptada inicialmente⁽¹⁵⁾.

Sampol et al., estudiaron un grupo de pacientes obesos con SAHS, a los que, además de aplicarles tratamiento, se les incluyó en un programa de adelgazamiento. Los pacientes fueron reevaluados mediante polisomnografía (PSG) tras la pérdida ponderal y seguidos posteriormente en consulta. Los autores no encontraron una relación entre el IAH y el IMC, ya que, algunos de los pacientes que perdieron peso y se curaron, pese a haber mantenido la pérdida ponderal, el SAHS reapareció al cabo de los años, mientras que otros que volvieron a ganar peso, se mantenían con IAH ≤ 10 ⁽¹⁷⁾.

Esto nos indica que, además del peso, existen otros factores individuales causantes del SAHS sobre los que no podemos incidir a través de la dieta.

La cirugía bariátrica, debe reservarse para aquellos enfermos con un IMC ≥ 40 kg/m². No obstante, el grupo de Lavie encontró que, en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, aunque tras la pérdida inicial de peso se consiga una curación del SAHS, a largo plazo, estos resultados no resultan tan evidentes⁽¹⁸⁾.

Lo que sí se puede extraer de éste y otros estudios es que, con el fin de que estos enfermos pierdan peso, además de las recomendaciones dietéticas, es necesario un seguimiento estrecho en consulta. Una vez conseguido este objetivo, los pacientes tienen que ser reevaluados periódicamente para diagnosticar la posible reaparición del SAHS.

Aunque la presión positiva continua (CPAP) es el tratamiento establecido en los enfermos con SAHS, esta no es capaz de normalizar la pCO₂ diurna en todos los casos. Por ello, se recomienda que en aquellos pacientes con SOH con un IAH patológico, sean tratados inicialmente con CPAP y en caso de no seguirse de una disminución de la pCO₂ diurna, cambiar a tratamiento con ventilación no invasiva (VNI). Si se tratara de pacientes con un SOH puro (IAH < 5), la VNI sería el tratamiento de elección inicial⁽¹⁹⁾.

Obesidad y asma bronquial

El aumento de prevalencia experimentado en los últimos años tanto del asma bronquial como de la obesidad, he llevado a pensar que la obesidad podría ser un factor de riesgo en el desarrollo de esta enfermedad respiratoria. De hecho, recientes metaanálisis, han demostrado que los individuos con obesidad o sobrepeso, presentaban asma hasta en el 50 % de los casos, existiendo además un efecto dosis-dependiente entre la probabilidad de asma y el IMC, independientemente de otros factores de confusión⁽²⁰⁾. Del mismo modo, en aquellos en los que se producía una reducción del IMC, tanto la sintomatología como la evolución de esta enfermedad, mejoraba.

Existen diversos factores que podrían explicar tal asociación: por un lado, es sabido que la obesidad produce un estado de inflamación sistémica, donde el tejido adiposo produce citoquinas (TNF- α , IL-6, radicales libres y otros reactantes de fase aguda) que se han visto involucradas en la respuesta inflamatoria de la vía aérea de pacientes con asma bronquial. Por otro lado, factores hormonales tales como la leptina o la adiponectina⁽²¹⁾, las cuales, por experimentación animal sabemos que el aumento de secreción de leptina es la responsable de provocar una inflamación bronquial, mientras que la adiponectina, disminuida en pacientes obesos, disminuiría dicha inflamación⁽²²⁾.

Otros mecanismos que podría explicar la relación entre asma y obesidad, sería la existencia de la disminución de la CFR que ocasionaría una reducción del estiramiento del músculo liso y una sobreexpresión de la respuesta broncoespástica frente a diferentes estímulos externos⁽²³⁾.

La existencia de comorbilidades asociadas a la obesidad, principalmente el reflujo gastroesofágico y el SAHS también se han visto involucradas en el empeoramiento del asma bronquial⁽²⁰⁾.

El diagnóstico de certeza en ocasiones, es difícil de realizar dado que, síntomas tales como la disnea, pueden ser perfectamente achacables a la propia obesidad y algunas de las alteraciones espirométricas como el cociente FEV1/FVC, necesarias para diagnosticar un patrón obstructivo, pueden no existir en obesos, siendo más frecuente encontrar un patrón restrictivo. Por ello se recomienda llevar a cabo una exploración funcional completa con medición de volúmenes pulmonares y test de provocación bronquial en aquellos casos necesarios⁽²⁰⁾.

Aunque existen estudios que indican que los individuos con obesidad grave, presentan con más frecuencia sibilancias y disnea, no sucede lo mismo con la presencia de atopia, obstrucción respiratoria ni la hiperreactividad bronquial, existiendo al respecto, datos contradictorios. De hecho, en pacientes obesos

con asma bronquial, no se han encontrado marcadores de inflamación en el esputo inducido ni alteraciones en el óxido nítrico en aire exhalado⁽²⁴⁾.

En cuanto al efecto de la pérdida ponderal sobre la evolución del asma bronquial, se ha visto que, en aquellos pacientes sometidos a cirugía bariátrica, la pérdida de al menos un 22 % de su IMC, es seguida de una mejoría tanto de los síntomas relacionados con el asma, como de la exploración funcional, con mejoría significativas tanto del FEV1 como del FVC. No obstante, a pesar de estas mejorías clínico-funcionales, no se encontraron cambios en el óxido nítrico en aire exhalado, lo que sugiere que la pérdida de peso no modifica los fenómenos inflamatorios en el pulmón⁽²⁵⁾.

La existencia de una inflamación sistémica asociada a la obesidad en la que participan mediadores proinflamatorios, podrían ser los causantes de una menor respuesta al tratamiento corticoideo que se encuentra en alguno de estos pacientes, lo que supone un mayor número de fármacos para el control de la enfermedad⁽²³⁾. En caso de no responder al tratamiento farmacológico, deberíamos plantear la existencia de diagnósticos alternativos al asma.

Obesidad y complicaciones perioperatorias

Los pacientes obesos son más proclives a presentar complicaciones respiratorias durante las intervenciones quirúrgicas: dificultades en la intubación orotraqueal, la aparición de atelectasias (hasta en el 45 % de los casos) y TEP como consecuencia del estado de hipercoagulabilidad al que se asocia, son algunas de las complicaciones que podemos encontrar en estos enfermos⁽²⁶⁾.

ENFERMEDAD ENDOCRINOMETABÓLICA Y EPOC

La comorbilidad endocrinometabólica en la EPOC, no sólo altera la evolución clínica y el manejo terapéutico, sino que puede contribuir a ensombrecer su pronóstico. Algunas de ellas se detallan a continuación (Tabla 3).

TABLA 3. Principales enfermedades endocrinometabólicas encontradas en pacientes con EPOC

Asociación entre EPOC y enfermedades endocrinometabólicas

1. Diabetes mellitus
2. Síndrome metabólico (obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión arterial y resistencia insulínica/ intolerancia a la glucosa)
3. Osteoporosis
4. Malnutrición
5. Dislipemia
6. Otros: hipogonadismo, hipercorticismo exógeno, etc.

Diabetes mellitus y EPOC

Aproximadamente entre el 1,6 y el 16,9% de los pacientes con EPOC, presentan DM tipo 2⁽²⁷⁾. Las causas que pudieran justificar dicha asociación sería la existencia de una inflamación sistémica existente en la EPOC donde se encuentran implicadas determinadas citocinas proinflamatorias (PCR; IL-1, IL-6) y el TNF- α ⁽²⁸⁾. Además, la DM per sé, puede producir una disminución tanto de la CVF como del FEV1 en enfermos diabéticos, lo cual, junto con la obesidad que presentan algunos EPOC, contribuiría a un empeoramiento de la función respiratoria⁽²⁹⁾. Otros factores que se han visto involucrados en el aumento de factores proinflamatorios, es la hipoxemia tisular existente en la EPOC, sin olvidar que el tratamiento continuado con glucocorticoides sistémicos, puede contribuir al desarrollo de sobrepeso y de DM en estos pacientes⁽³⁰⁾.

Osteoporosis y EPOC

Junto con el uso continuado de glucocorticoides (el factor importante), otras causas como el sedentarismo, la malnutrición, el tabaquismo y la edad, son factores que contribuyen al desarrollo de osteoporosis en estos pacientes. De hecho, existe un 68% de EPOC graves con un incremento elevado de fracturas vertebrales en comparación con los casos control, que parece explicarse no sólo por todas

estas causas, sino también por otros factores que debieran investigarse⁽³¹⁾. En el caso de la osteopenia, también parece estar involucrado el incremento del TNF- α circulante, que actuaría estimulando la diferenciación de macrófagos en osteoclastos.

Respecto al tratamiento, además de la inclusión en programas de rehabilitación respiratoria donde se estimule la práctica del ejercicio físico, se recomienda el tratamiento con bifosfonatos.

Síndrome metabólico y EPOC

El síndrome metabólico entendido como la asociación de obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial (HTA) y resistencia insulínica/intolerancia a la glucosa, se asocia a la EPOC en el 47% de los casos, siendo más frecuente en el subgrupo de EPOC tipo bronquitis crónica (75%)⁽³²⁾.

Para el desarrollo de esta entidad, se precisa de una predisposición genética a la que se añaden de factores externos (tabaquismo, sedentarismo, dieta rica en hidratos de carbono o grasa, obesidad, etc.). De nuevo, mecanismos proinflamatorios y protrombóticos (PCR, incremento del fibrinógeno, etc), parecen estar involucrados en el desarrollo de este síndrome.

Malnutrición y EPOC

La malnutrición en el EPOC juega un papel fundamental en el pronóstico de estos enfermos, estando asociado más comúnmente al fenotipo "enfisematoso". Se desconoce cual es la prevalencia real, afectando principalmente a los estadios más avanzados de la enfermedad (estadio IV de la GOLD), pudiendo alcanzar en estos cifras de hasta el 20-25%. Aunque se desconocen cuales son los mecanismos que la ocasionan, se han descrito varias causas: por un lado, el aumento del consumo de oxígeno por parte de los músculos respiratorios, necesario para compensar la hiperinsuflación y la resistencia al flujo aéreo provocada por la obstrucción⁽³³⁾.

Por otra parte, el TNF- α , estimularía la pérdida de proteínas y la apoptosis de las células

TABLA 4. Clasificación de las principales enfermedades endocrinometabólicas asociadas a patología pulmonar

Enfermedades endocrinometabólicas con afectación pulmonar

1. Por depósito de sustancias
 - Por depósito pulmonar de calcio (Calcificación metastásica y Osificación pulmonar dendriforme)
 - Proteinosis alveolar pulmonar
 - Amiloidosis pulmonar
 - Microlitiasis alveolar pulmonar
 - Enfermedades pulmonares por depósito lipídico
 - Enfermedad de Gaucher: déficit de glucosilceramidasa.
 - Enfermedad Niemann- Pick: déficit de esfingomielinasa.
 - Enfermedad de Fabry: déficit de hidrolasa lisosomal α -galactosidasa.
 - Síndrome de Hermansky-Pudlak: acúmulo de lipofuscina ceroide.
 - Otras
 - Enfermedades pulmonares por depósito de glucógeno
 - Enfermedades por depósito de mucopolisacáridos
2. Anomalías pulmonares en enfermedades endocrinas sistémicas
 - Diabetes mellitus
 - Hipotiroidismo/Hipertiroidismo
 - Hipopituitarismo y aAcromegalia
 - Hiperparatiroidismo
 - Síndrome de Klinefelter

del músculo esquelético y la orexina A, involucrada en la regulación de la ingesta y que se encuentra disminuida en pacientes con EPOC. A ello, hay que añadirle la pérdida de masa muscular, consecuencia de la inactividad y determinada susceptibilidad genética que se ha descrito, entre otras causas⁽⁵³⁾.

Siempre debemos estar alerta al estado nutricional de los pacientes con una EPOC evolucionada y ofrecer en caso necesario, un soporte nutricional adecuado.

ENFERMEDADES PULMONARES POR DEPÓSITO DE SUSTANCIAS

Constituyen un grupo de patologías muy heterogéneas y de baja prevalencia. Suelen encontrarse implicados la alteración del metabolismo de proteínas y lípidos que ocasionalmente, cuando se produce un acumulo desproporcionado, este puede afectar tanto a la vía aérea, parénquima pulmonar o espacio pleural.

Las principales enfermedades endocrinometabólicas relacionadas con el aparato res-

piratorio, se encuentran reflejadas en la Tabla 4. A continuación, se expondrán algunas de las más relevantes.

Enfermedades por depósito de calcio

Calcificación metastásica

Se trata de una entidad poco frecuente, que se asocia a patologías que cursan con hipercalcemia sistémica (generalmente enfermos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis e hiperparatiroidismo secundario). Suele cursar de forma asintomática y excepcionalmente, en casos evolucionados, desarrollar una insuficiencia respiratoria aguda.

Dichos depósitos pueden encontrarse tanto en el parénquima como en las arterias pulmonares y septos alveolares.

En estadios iniciales, la radiografía simple de tórax puede ser normal, por lo que la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) resulta de mayor utilidad para demostrar los depósitos de calcio. Estos suelen presentarse en forma de opacidades nodulares calcifica-

das de entre 3 y 10 mm de diámetro, y de distribución perihiliar y preferentemente en zonas apicales y subapicales. En fases más evolucionadas, es típico encontrar un patrón de fibrosis pulmonar, visible en radiografía simple de tórax que puede recordar al edema agudo de pulmón, o simplemente una imagen de consolidación neumónica⁽⁵⁴⁾.

El tratamiento sería el de la causa principal que haya actuado como desencadenante.

Osificación pulmonar difusa (OPD)

Se trata de una entidad de etiología desconocida que, al igual que la calcificación metastática, es poco frecuente y de curso asintomático. Se han descrito dos tipos de OPD: la osificación nodular (la más frecuente) y la osificación dendriforme. En la nodular, los depósitos de material osteoide calcificado suele localizarse dentro del espacio alveolar y se asocia a enfermedades cardíacas (valvulopatía mitral, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, etc). En la osificación dendriforme o idiopática, las formaciones óseas se suelen encontrar en forma de ramificaciones a lo largo de la vía aérea distal y se ha asociado a patología pulmonar previa (fibrosis pulmonar, asbestosis, amiloidosis) y agentes quimioterápicos como el busulfán. En este caso, a diferencia de la osificación metastática, los lóbulos inferiores suelen afectarse con mayor frecuencia⁽⁵⁴⁾.

En ambos tipos, los niveles de calcio en sangre suelen ser normales y en la actualidad, no existe ningún tratamiento eficaz para la OPD.

Proteinosis alveolar pulmonar (PAP)

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) forma parte de la patología intersticial pulmonar, con una incidencia de 1 caso por 2 millones de habitantes⁽⁵⁵⁾. Se caracteriza por el acúmulo de material proteináceo rico en lípidos, derivado del surfactante pulmonar, dentro del espacio aéreo alveolar y ocasionalmente a nivel de la vía aérea periférica. La

etiopatogenia aún se desconoce aunque la acumulación de este material proteináceo pueda deberse a una combinación de factores genéticos y adquiridos que afectan al metabolismo del surfactante: por una parte, puede existir un acumulo de fosfolípidos como consecuencia de una sobreproducción y una disminución en la depuración por una función macrofágica deficiente. Además, pueden existir determinadas alteraciones genéticas en la proteína del surfactante (SP-B) o en la molécula del receptor β del factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF)⁽⁵⁵⁾.

Existen tres formas de presentación:

- **Primaria o Idiopática.** Es la forma más frecuente (90% de los casos) y afecta más a varones de entre 20 y 50 años previamente sanos, sin antecedentes de exposición ambiental u ocupacional.
- **Congénita:** Afecta a los recién nacidos y suele deberse a un déficit de la proteína B o mutaciones de los receptores del surfactante.
- **Secundaria.** Entre el 5 y el 10% de los casos la PA puede estar asociada a las siguientes enfermedades:
 - Exposición a polvos inorgánicos: sílice, aluminio y titanio.
 - Procesos infecciosos: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, nocardia, *aspergillus*, *cytomegalovirus*, *mycobacterias*, etc.
 - Inmunodepresión y enfermedades hematológicas: neoplásicas hematológicas (linfoma, leucemia mieloide, etc) disfunción de los macrófagos, déficit del GM-CSF. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH), enfermedades autoinmunes del colágeno, etc.
 - Exposición a fármacos: busulfano y clo-rambucil.
 - Otras enfermedades: síndrome de Fanconi, Melanoma, amiloidosis, acidosis tubular renal, glioblastoma y melanoma.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de tos seca y disnea de carácter progresivo y comienzo insidioso, aunque hasta en el

30% de los sujetos, la PA puede pasar de forma desapercibida.

En la exploración física, pueden aparecer acropaquias (30%) y en la auscultación destaca la existencia de crepitantes bibasales hasta en el 50% de los casos. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales y simétricos de predominio perihilar aunque en algunas ocasiones puede ser de carácter periférico o basal. En la TCAR, suele ser característico la aparición de imagen en empedrado⁽³⁶⁾.

La exploración funcional, al igual que en otras enfermedades intersticiales, suele caracterizarse por la existencia de un patrón restrictivo de gravedad variable, en función del grado de afectación pulmonar (disminución de la CV, la CVF, el FEV1 y el VR) junto con afectación del intercambio gaseoso.

El diagnóstico puede establecerse gracias a los hallazgos en el lavado broncoalveolar (BAL) y a la biopsia transbronquial. El BAL suele mostrar un líquido de aspecto lechoso con material PAS positivo y alcian blue negativo. En la microscopía electrónica se han detectado cuerpos lamelares.

El tratamiento, estaría indicado para aquellos pacientes sintomáticos, ya que, en aquellos que no presentan síntomas, se han detectado un 25% de casos con remisión espontánea. Para el resto, el BAL terapéutico repetido, debe llevarse a cabo en aquellos enfermos que cumplan las siguientes condiciones:

- Presión arterial de oxígeno < 65 mmHg.
- Gradiente alveolo-arterial de oxígeno \geq 40 mmHg.
- Limitación de las actividades diarias por disnea.
- Presencia de shunt > 10%-12% del gasto cardíaco.

En algunos casos, se ha ensayado el tratamiento con GM-CSF, con buenos resultados hasta en el 50% de las PA primarias⁽³⁶⁾.

Si bien, la aparición de enfermedades infecciosas por gérmenes oportunistas, son frecuentes a lo largo de la enfermedad, el fallecimiento suele deberse a la presencia de insuficiencia respiratoria grave.

Microlitiasis alveolar

Se trata de otra enfermedad intersticial difusa de etiología desconocida y con tan sólo unos 300 casos descritos en la literatura, existiendo un claro predominio familiar (60% de los casos) con herencia autosómica recesiva. Afecta a hombres y mujeres por igual, entre la tercera y la quinta década de la vida. Se caracteriza por la aparición dentro de los espacios alveolares de cuerpos nodulares calcificados compuestos de fosfato de calcio, denominados microlitos⁽³⁷⁾.

En estadios iniciales puede cursar de forma asintomática y en casos más evolucionados puede aparecer disnea, hemoptisis y cor pulmonale. La exploración funcional muestra un patrón más o menos restrictivo en función de la fase de la enfermedad en la que nos encontremos y las pruebas de imagen con la aparición de micronódulos de entre 1 y 5 mm, difusos y bilaterales semejante a granos de arena o “imagen en tormenta” de predominio en lóbulos inferiores y posteriores. La TCAR muestra microcalcificaciones dispersas con microquistes y zonas en vidrio esmerilado con forma nodular o en fases más avanzadas, consolidación pulmonar. Es característica de esta enfermedad la aparición de “signo de la pleura negra”, consistente en la obliteración del borde cardíaco y diafragmático con aumento de la translucencia lineal entre el parénquima y la parrilla costal⁽³⁸⁾.

Para el diagnóstico, además de las pruebas de imagen, el LBA y la biopsia transbronquial o pulmonar abierta resultan de utilidad, al demostrar la existencia de calcioesferitas en el espacio alveolar. Pese a haberse ensayado diversas modalidades terapéuticas (corticosteroides, BAL terapéuticos, etc.) no existe en la actualidad un tratamiento curativo.

Amiloidosis pulmonar

La amiloidosis incluye a un grupo de entidades caracterizadas por el depósito extracelular de un material fibrilar insoluble denominado amiloide. Se trata de una enfermedad bastante infrecuente, cuya etiología se desconoce.

Clásicamente se han descrito las siguientes formas: la amiloidosis primaria, secundaria o reactiva a una complicación de una enfermedad inflamatoria crónica (artritis reumatoide), infecciosa (tuberculosis, lepra, fibrosis quística) o neoplásica (enfermedad de Hodgkin), formas familiares y la amiloidosis senil.

El diagnóstico se lleva a cabo gracias al estudio anatomopatológico donde es característica la birrefringencia verde del material amiloide cuando se tiñe con rojo Congo.

El aparato respiratorio, también puede verse afectado, siendo más frecuentes las formas primarias, caracterizadas por el depósito de amiloide tipo AL (depósitos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas que traducen una alteración de las células plasmáticas). Se describen las siguientes formas clínicas:

- **Amiloidosis laríngea:** extremadamente infrecuente, puede cursar con la presencia de macroglosia y desencadenar un SAHS como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea superior.
- **Amiloidosis traqueobronquial:** origina un engrosamiento focal o difusa de los bronquios y/o tráquea, produciendo estenosis más o menos significativa a ese nivel, lo que puede dar lugar a broncoconstricción, infecciones de repetición (neumonías obstructivas) o episodios de broncoespasmo que pueden confundirse con el asma bronquial. Ocasionalmente, también debuta con hemoptisis. Es la forma de presentación respiratoria más frecuente. El tratamiento viene determinado por la gravedad de la estenosis. En casos más evolucionados, estaría indicado la realización de fibrobroncoscopia terapéutica y/o resección con láser.
- **Amiloidosis nodular parenquimatosa:** se trata de una forma muy rara de presentación, caracterizada por la presencia de pequeños nódulos de entre 0.5 y 5 cm de diámetro, únicos o múltiples, calcificados en el 50 % de los casos y con captación positiva en la tomografía por emisión de positrones (PET) lo que da lugar al diag-

nóstico diferencial con el carcinoma broncogénico principalmente. Cursa de manera asintomática.

- **Amiloidosis parenquimatosa difusa:** generalmente se asocia a enfermedad sistémica y cursa con tos y disnea. En la TCAR pueden evidenciarse infiltrados reticulares, nodulares o reticulonodulares y ocasionalmente existe afectación de los ganglios mediastínicos e hiliares. Dado que se trata de una enfermedad progresiva, el pronóstico es malo con una media de supervivencia inferior a los 2 años.
- **Amiloidosis pleural:** en algunos casos de enfermedad sistémica primaria, puede encontrarse derrame pleural de escasa cuantía.

El tratamiento dependerá de si se trata de una amiloidosis secundaria (en cuyo caso la terapia a aplicar será la de la enfermedad de base) o sistémica. En este caso, se ha ensayado tratamiento con prednisona, colchicina o melfalán. En el caso de la amiloidosis asociada a patología pulmonar, existen técnicas como la radioterapia externa o con dimetil sulfóxico junto con la resección por láser en el caso de la afectación traqueobronquial, ya descrita⁽³⁹⁾.

Enfermedad por depósito pulmonar lipídico

Las enfermedades por depósito de material lipídico, engloba a una serie de entidades que constituyen una rareza en nuestra población. Generalmente son de carácter hereditario con transmisión autosómica recesiva (enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick o síndrome de hermansky-Pudlak) y como en el caso de la Enfermedad de Fabry, asociado a un gen defectuoso localizado en el cromosoma X. Se trata de enfermedades sistémicas ya que el acúmulo de material glucósido puede darse en diferentes órganos, estando rara vez afectado el aparato respiratorio.

En el caso de la enfermedad de Gaucher, se han descrito tres tipos de enfermedad en función del periodo de la vida en la que se manifieste, pudiendo estar afectado en todas ellas el aparato respiratorio. Además de la afec-

tación del sistema digestivo (hepatoesplenomegalia), óseo, hematológico (anemia y trombocitopenia) y neurológico, se han descrito casos de hipertensión pulmonar como consecuencia del depósito de células de Gaucher a nivel capilar (células cargadas de material lipídico con tinción PAS positivo). También se han descrito alteraciones de la DLCO y un patrón reticulonodular en la TCAR. Este patrón radiológico también puede encontrarse en la enfermedad de Niemann-Pick en el caso de verse involucrado el pulmón. En este caso, el diagnóstico se lleva a cabo mediante el estudio anatomopatológico identificándose células multivacuoladas grandes (células de Niemann-Pick) en el alveolo pulmonar. En el caso de la enfermedad de Hermansky-Pudlak, la afectación pulmonar es más frecuente que en el resto de enfermedades por depósito lipídico, siendo la progresión hacia la fibrosis pulmonar el hallazgo más común⁽⁵⁴⁾.

Enfermedad por depósito pulmonar de glucógeno: enfermedad de Pompe

La enfermedad por depósito de glucógeno se debe a la deficiencia de α -glucosidasa ácida (GAA) que da lugar al acúmulo de glucógeno en las células musculares. Dicha alteración puede manifestarse desde la infancia o bien en la edad adulta y se caracteriza por la aparición de debilidad muscular progresiva con afectación de los músculos respiratorios, lo que da lugar a una insuficiencia respiratoria. El tratamiento consiste en la sustitución de la enzima afectada y en las medidas de soporte oportunas tales como la ventilación no invasiva.

Enfermedad por depósito pulmonar de mucopolisacáridos

Es una enfermedad por depósito anormal de glucosaminoglucanos en tejidos, de carácter hereditario que se produce como consecuencia de una alteración enzimática que interviene en su metabolismo o por ausencia de las mismas. En los casos más avanzados, puede producir cifoescoliosis, patología pulmonar obstructiva severa, colapso de la vía aérea supe-

rior y una tendencia a las infecciones respiratorias. Existen varios tipos en función de la gravedad y afectación orgánica: síndrome de Hurler (el más grave donde el fallecimiento se produce por patología respiratoria o cardíaca), síndrome de Scheie (el más leve de todos), síndrome de Sanfilippo, síndrome de Morquio, síndrome de Sly y síndrome de Maroteaux-Lamy.

ENFERMEDADES PULMONARES Y ENDOCRINO SISTÉMICAS

Las principales enfermedades endocrino-sistémicas asociadas a patología pulmonar, se detallan a continuación (Tabla 4).

Diabetes mellitus (DM)

Los pacientes con DM están más predispuestos a la aparición de infecciones respiratorias, en concreto por micobacterias, bacilos gran negativos y hongos (mucormitosis y aspergilosis).

Tal y como se ha descrito en el apartado de EPOC y enfermedades endocrinometabólicas, se describen alteraciones funcionales respiratorias con alteración de la fuerza muscular y disminuciones leves de la CVF, FEV1 y DLCO.

Acromegalia

Se caracteriza por la sobreproducción de hormona somatotropa lo que ocasiona un crecimiento anormal de estructuras óseas. Respecto a su repercusión sobre el sistema respiratorio, se ha visto involucrado con la aparición de SAHS (como consecuencia del crecimiento de las estructuras que componen la vía aérea superior) y de desaturaciones nocturnas.

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

En el caso del hipotiroidismo, existe una predisposición a la existencia de SAHS e hipoventilación. Además en el mixedema, como consecuencia de la acumulación anormal en el espacio pericardio y pleural de líquido, se han descrito derrames pleuropericárdicos. Además, se ha especulado la posible relación existente

entre hipotiroidismo y hemorragia pulmonar idiopática e hipertensión arterial pulmonar.

Respecto al hipertiroidismo, existen estudios que muestran la existencia de debilidad muscular de los músculos inspiratorios así como alteración en algunos parámetros funcionales (disminución de la CV, aumento de la ventilación/ minuto, etc.).

Hiperparatiroidismo

La aparición de hipercalcemia sistémica secundaria a hiperparatiroidismo, puede ser la causa de la calcificación metastásica difusa ya descrito en el texto.

Síndrome de Klinefelter

La enfermedad de Klinefelter se caracteriza por la presencia de testes pequeños, azospermia y ginecomastia. En un estudio se asoció con la presencia de alteraciones de la caja torácica, asma bronquial y tos crónica⁽⁴⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:1125-46.
- World health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. Septiembre 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998;338:1-7.
- Biring MS, Lewis MI, Liu JT, et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci.* 1999;318:293-7.
- Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci.* 2001;321:249-79.
- Haslam D, Sattar N, Lean M. ABC of obesity. Obesity- time to wake up. *BMJ.* 2006;333:640-2.
- Harik-Khan RI, Wise RA, Fleg JL. The effect of gender on the relationship between body fat distribution and lung function. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:399-406.
- Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiologic in obesity. *Can Respir J.* 2006;15:203-10.
- Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, Schwartz A, Smith P. Modified control of breathing in genetically obese mice. *J Appl Physiol.* 1996;81:716-23.
- Atwood CV. Sleep-related hypoventilation: the evolving role of leptin. *Chest.* 2005;128:1079-81.
- Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboredas G, y el Grupo Español de Sueño (GES). Definición y concepto del SAHS en: Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño. *Arch Bronconumol.* 2005;41:1-110.
- Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. Obesidad y pulmón: La obesidad y la alteración de la respiración durante el sueño. *Thorax.* 2009;3(1):63-71.
- Olson AL, Zwillich C. the obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med.* 2005;118:948-56.
- Nowbar S, burkat KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients. Prevalence, effects and outcomes. *Am J Med.* 2004;116:1-7.
- Crummy F, Piper A J, MT Naughton. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. *Thorax.* 2008;63:738-46.
- Rabec CA. Obesity hypoventilation syndrome. What's in a name? *Chest.* 2002;122:1498.
- Sampol G, Muñoz X, Sagalés MT, et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1998;12:1156-1159.
- Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest.* 1994;106:1702-1704.
- Durán J, Martínez MA, Marin JM. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. En: Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Barcelona: Edit Respira, 2010;1-46.
- Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax.* 2008;63:1018-1023.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation (quiz 920). *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:911-9.
- Sood A. Obesity, adipokines and lung disease. *J Appl Physiol.* 2010;108:744-53.
- Rabec C, de Lucas P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. D. *Arch Bronconumol.* 2011;47(5):252-261.

24. McLachlan Dr, Poulton R, Car G, et al. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:634-9.
25. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med.* 2008;102:102-8.
26. Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung. 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax.* 2008;63:925-931.
27. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:549-55.
28. Creutzberg Ec, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004;22:76S-80S.
29. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al: Abnormalities of pulmonary function in patients with non- insulin- dependent diabetes mellitus. *Intern Med.* 1992;31:189.
30. Chillón MJ, de Migue J, Ferreira A, Sánchez G. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas. *Arch. Bronconeumol.* 2009;45:42S-46S.
31. Jorgensen NR, Schwartz J, Holme I, Henriksen BM et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A cross sectional study. *Respir Med.* 2007;101:177-85.
32. Sánchez- Lora FG, Amorós Martínez F, García Ordóñez MA, Custardoy Olavarrieta J. EPOC y trastornos endocrinometabólicos. *Rev Clin Esp.* 2007;207:33S-9S.
33. Casanova C, de Torres JP, Martín MA. EPOC y malnutrición. *Arch Bronconeumol.* 2009;45: 31S-35S.
34. Fraser Rs, Muller NL Colman N, Paré PD. Enfermedad pulmonar metabólica. En: Fraser RG, Muller NL, Colman NC, Paré IA (eds). *Diagnóstico de las enfermedades del tórax.* 4º ed. Madrid: Editorial Médica Paramedicana SA; 2002. p. 2675-714.
35. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:215-35.
36. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(12):580-600.
37. Chan Ed, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT et al. Calcium depositum with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1654-69.
38. Hoshimo H, Koba H, Inomata S, Kurowata K et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: high-resolution CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1998;22:245-8.
39. Almonacid D, Arnalich MB. Afectación pleuropulmonar en las enfermedades endocrinometabólicas. En: Álvarez- Sala JL, Casán P, Rodríguez F, Rodríguez JL, Villena V (eds). *Neumología Clínica.* 1º ed. Barcelona: Editorial Elsevier SA; 2010. p. 543-550.
40. Huseby JS, Peterson D. Pulmonary function in Klinefelter s syndrome. *Chest.* 1981;80:31.

COLAGENOPATÍA Y PULMÓN

Carlos Almonacid Sánchez

RESUMEN

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de origen autoinmune. Los síntomas que producen son muy variados y dependerán del órgano afectado. Las ETC pueden afectar a cualquiera de las estructuras que constituyen el sistema respiratorio, pudiendo dañar la pleura, el parénquima pulmonar, los vasos, músculos y estructuras óseas que lo constituyen. Además hay que tener en cuenta que muchas de las terapias empleadas (inmunosupresores) pueden a su vez ser causa de daño pulmonar, bien por aumento del número o la gravedad de las infecciones, o por neumonitis causada por el propio fármaco. El daño pulmonar suele implicar un aumento de la morbilidad y mortalidad de las ETC, agravando el pronóstico. Las técnicas diagnósticas y terapéuticas dependerán en cada caso, más que del tipo conectivopatía, de la estructura pulmonar afectada.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo son un grupo heterogéneo de dolencias en las que el sistema inmune juega un papel relevante. Debe existir una susceptibilidad genética del individuo que asociado a una serie de factores desencadenantes favorezcan el desarrollo de la enfermedad. Casi todos los órganos del cuerpo humano pueden verse afectados, entre ellos al pulmón. No se conoce con exactitud la incidencia ni la prevalencia de la implicación pulmonar en las diferentes enfermedades del tejido conectivo, si bien parece que la incidencia ha aumentado en las últimas series gracias a las modernas técnicas de imagen y una mayor

utilización de técnicas semi-invasivas como la fibrobroncoscopia (FBC) o invasivas como la biopsia pulmonar guiada mediante videotoracoscopia (BPVT).

En este capítulo vamos a centrarnos en los potenciales efectos a nivel pulmonar del lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerodermia (ED), síndrome de Sjögren (SS), polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), espondilitis anquilopoyética (EA) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (Tabla 1).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar cualquier órgano. Es un trastorno frecuente, oscilando la prevalencia de 15 a 50 casos por 100.000 habitantes y la incidencia de 3 a 8 casos/100.000 habitantes. Es más frecuente en las mujeres con una relación de 10:1 respecto de los hombres y suele debutar entre los 20-30 años. Al igual que en el resto de entidades que vamos a mencionar en este capítulo no se conoce la etiología. Sí se sabe que existe un trastorno de la regulación del sistema inmune, con la formación de autoanticuerpos, que son los responsables de la respuesta inflamatoria local y de la lesión tisular. Debe existir una predisposición genética (asociación del LES con HLA-DR2 y HLA-DR3) influenciada a su vez por factores hormonales (hiperactividad estrogénica) y factores exógenos (radiación ultravioleta, fármacos o infecciones)⁽¹⁾.

Las manifestaciones clínicas son extraordinariamente variables, tanto por la intensidad de los síntomas como por el número de órganos afectado. El diagnóstico clínico de

TABLA 1. Afectación pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo

Patología pleural	Patología del parénquima pulmonar							Otras		Patología vascular	
	Derrame pleural	EPID	NO-BONO	Nódulos pulmonares	Bronquiectasias	Sdme. de Caplan	HAD	Pulmón encogido	Afectación diafragmática	HAP	TEP
AR	+	+	+/-	+	+	+	-	-	-	+	-
LES	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+
ED	+	+	+	-	+	-	-	-	-	++	-
SS 2°	+/-	+/-	+	+	+	-	-	-	+/-	-	-
PM/DM	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-
EA	-	+	+/-	-	+	-	-	-	-	-	-
EMTC	+	+	+/-	-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	++	-

AR: artritis reumatoide. LES: lupus eritematoso sistémico. ED: esclerodermia. SS 2°: síndrome de Sjögren secundario. PM: polimiositis. DM: dermatomiositis. EA: espondilitis anquilopoyética. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa. NO: neumonía organizada (también denominada BONO: bronquiolitis obliterante con neumonía organizada). HAD: hemorragia alveolar difusa. HAP: hipertensión arterial pulmonar. TEP: tromboembolismo pulmonar.

TABLA 2. Autoanticuerpos en las enfermedades del tejido conectivo

	FR	ANA	Anticentromero	Anti-Scl-70	Anti-Jo	DNA-ds	Anti-Smith	Anti-Ro/SSA y La/SSB	Anti-U1-RNP y Anti-UN-70	ANCA
AR	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+/-
LES	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+/-
ED	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
SS	+/-	+	+/-	-	+/-	-	-	+	-	-
PM/DM	+/-	+/-	+/-	+/-	+	-	-	-	-	-
EA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EMTC	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-

AR: artritis reumatoide. LES: lupus eritematoso sistémico. ED: esclerodermia. SS 2°: síndrome de sjögren secundario. PM: polimiositis. DM: dermatomiositis. EA: espondilitis anquilopoyética. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. FR: factor reumatoide. ANA: anticuerpos antinucleares. Anti-DNA: anticuerpos antiDNA. ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo. Anti U1 RNP: anticuerpo antiribonucleoproteína.

LES se establece en base a la presencia de al menos cuatro de las siguientes manifestaciones: rash, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, nefropatía, neuropatía alteraciones hematológicas o inmunes (Tabla 2).

El LES puede afectar a cualquier estructura del sistema respiratorio, siendo el derrame pleural (50-80%) y la enfermedad intersticial difusa (25%) las manifestaciones más frecuentes. También puede causar neumonitis aguda (9,1%), daño alveolar difuso (2,1%),

hipertensión pulmonar (9%), tromboembolismo pulmonar, disfunción diafragmática con volúmenes pulmonares reducidos (síndrome del pulmón encogido o contraído) y síndrome de hipoxemia aguda reversible⁽²⁾.

Enfermedad pleural por LES

El derrame pleural (DP) es una de las manifestaciones pulmonares más frecuentes en el LES. Tiende a ser evanescente, recidivante y con frecuencia bilateral. Suelen ser de pequeña-moderada cuantía y el análisis del líquido pleural revela un exudado con niveles aumentados de LDH, niveles de glucosa inferiores a los del suero sanguíneo (aunque no tan bajos como en la AR) y niveles bajos de proteínas y complemento. En otras ocasiones, el DP se debe a otras causas como infección del parénquima pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva y uremia. El DP por LES suele responder al tratamiento con AINEs o a esteroides a dosis altas cuando fallan los primeros⁽³⁾.

La pleuritis, definida como la inflamación de la pleura que causa dolor torácico en ausencia de derrame pleural en las pruebas de imagen, también puede manifestarse en estos pacientes. El fibrotórax por pleuritis lúpica es una complicación muy rara.

Afectación del parénquima pulmonar

La causa más frecuente de infiltrados pulmonares en pacientes con LES suele ser de origen infeccioso, neumonías generalmente de origen bacteriano. Puede estar relacionado con la inmunosupresión por la propia enfermedad o por el tratamiento con corticoides y otros inmunosupresores empleados para controlar el LES.

Enfermedad pulmonar alvéolo intersticial difusa (EPID) se ha observado hasta en un 9% de los pacientes con LES. La clínica y alteraciones funcionales son similares a las de otras neumonías intersticiales idiopáticas (NII) variando la intensidad y el pronóstico en función del tipo histológico predominante. El paciente conforme la enfermedad avanza se queja de disnea progresiva, tos seca y son típicos los crepitantes inspiratorios secos (tipo velcro) de pre-

dominio en bases a la auscultación pulmonar. Las pruebas de la función pulmonar revelan un patrón restrictivo, disminución de la DLCO y desaturación de oxígeno con el ejercicio. La TCAR suele mostrar dos patrones diferentes: a) un aspecto de vidrio deslustrado que se asocia a alveolitis y en la biopsia pulmonar con un patrón de neumonía no específica (NINE), y b) un patrón reticular con panalización, de predominio en bases y distribución periférica, que suele corresponder en las biopsias pulmonares a un patrón de neumonía intersticial usual o común (NIU). El lavado broncoalveolar (LBA) y la biopsia transbronquial (BTB) pueden ser útiles para descartar infección, hemorragia, tumor maligno o la existencia de una enfermedad granulomatosa. El tratamiento implica el uso de un glucocorticoide a alta dosis, generalmente combinado con otro agente inmunomodulador adicional (ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato mofetilo). Otros tratamientos en estudio en este tipo de pacientes son la pirfenidona y los inhibidores de la tirosín quinasa o del TGF- β ⁽⁴⁾.

La neumonitis lúpica es mucho menos frecuente y suele ocurrir en el 5% de los casos. Se caracteriza por fiebre, tos, pleuritis, disnea, infiltrados pulmonares en las radiografías de tórax con predominio en los lóbulos inferiores, hipoxia y DP hasta en la mitad de los casos. Se debe descartar previamente que se trate de un proceso infeccioso. El examen patológico revela una lesión de la pared alveolar aguda, con hemorragia, edema, formación de las membranas hialinas, depósitos de inmunoglobulinas y complemento en los alveolos. La tomografía computadorizada de alta resolución (TCAR) muestra áreas de vidrio deslustrado (alveolitis) y algunas de fibrosis (panal de abeja). La prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) suele estar reducida. El pronóstico es malo, con una tasa de mortalidad a corto plazo del 50%, en especial en aquellos con un predominio de eosinófilos y neutrófilos en el LBA o cuando se desarrolla en el posparto. Los supervivientes suelen presentar

graves secuelas. Su tratamiento se basa en la utilización de prednisona sistémica a altas dosis y si no hay respuesta se debe considerar la adición de otros inmunosupresores como la ciclofosfamida⁽⁵⁾.

La neumonía organizada (NO) asociada a LES, previamente denominada bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), es una entidad patológica caracterizada por la formación de tapones de tejido fibroso en los bronquiolos y conductos alveolares. Los pacientes se presentan con una tos seca, disnea, dolor torácico, fiebre e insuficiencia respiratoria. Las pruebas de imagen muestran infiltrados alveolares unilaterales o bilaterales, de distribución irregular y a menudo periféricos. Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) revelan un patrón restrictivo con una DLCO baja. El diagnóstico puede confirmarse con una BTB, pero en otras ocasiones requiere una biopsia de pulmón por minitoracotomía o BPVT. El tratamiento consiste en corticoides orales a altas dosis de inicio y posterior descenso gradual. En ocasiones puede ser necesario añadir otro inmunosupresor, habitualmente ciclofosfamida^(6,7).

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es poco frecuente (1-2%). Se caracteriza por fiebre, tos, disnea, hipoxia y hemoptisis. La presentación es similar a la neumonitis lúpica aguda, sin embargo, la DLCO en la HAD suele estar elevada y suele asociarse a nefritis lúpica. La radiografía de tórax suele mostrar infiltrados alveolares bilaterales. El LBA muestra un líquido sanguinolento con macrófagos cargados de hemosiderina. El diagnóstico diferencial en pacientes con esta presentación incluye broncoaspiración, infección, embolia pulmonar y vasculitis. El diagnóstico definitivo se establece sólo por biopsia. El tratamiento se basa en altas dosis de glucocorticoides asociados a otros inmunosupresores y terapias de soporte con antibióticos de amplio espectro que han mejorado el pronóstico. Otro fármaco que se está utilizando en la actualidad con buenos resultados es el rituximab; sin embargo, se trata de informes de casos aislados por

lo que se necesitarían mejores estudios que confirmasen estos hallazgos^(8,9).

Enfermedad vascular pulmonar

La hipertensión pulmonar (HAP) es menos frecuente (1-4%) que en otras ETC como la ED o la EMTC. Los pacientes suelen referir disnea, dolor torácico, tos no productiva y en los casos más evolucionados signos de fallo cardiaco derecho (cor pulmonale) y síncope. El diagnóstico se basa en la realización de un ecocardiograma Doppler transtorácico (ETT) y en ocasiones transesofágico (ETE) que detecta alteraciones compatibles con HAP, elevación de la presión arterial sistólica, alteración del TAPSE, signos de sobrecarga derecha y derrame pericárdico, y ayuda a descartar otras causas potenciales de HP. Para confirmar el diagnóstico es preciso realizar un cateterismo cardíaco de lado derecho, detectando una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg, una presión de enclavamiento capilar (PEP) menor de 15 mmHg y un gasto cardíaco (GC) normal o reducido. El tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar por LES o por otras ETC es similar a la de HAP idiopática, ya que todas ellas se engloban en el grupo I de la última clasificación de HP. Las terapias empleadas incluyen la administración de oxígeno, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio (si prueba vasodilatadora positiva), antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, ambrisentán), inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil) y prostaciclina en perfusión o inhalada. El pronóstico del LES es mucho peor cuando se asocia a HAP⁽¹⁰⁾.

La enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) es una causa rara de hipertensión pulmonar que se puede ver también en el LES y en otras ETC. Cursa también con hipertensión pulmonar pero histológicamente se caracteriza por afectar fundamentalmente a las venas pulmonares. La TCAR muestra un engrosamiento de los septos interlobulillares, micronódulos y áreas en vidrio deslustrado. Es muy importante diferenciar correctamente la EPVO de la HAP primaria, ya que el tratamiento vasodilatador

utilizado en la HAP primaria puede provocar un edema pulmonar en pacientes con EPVO.

La enfermedad tromboembólica suele relacionarse con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AcAPL). En el pulmón estos anticuerpos se asocian a un mayor riesgo de trastornos vasculares pulmonares, incluida la embolia pulmonar, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la hemorragia pulmonar. El tratamiento se basa en el uso de anticoagulantes, recomendándose que se mantenga este tratamiento de forma indefinida, dado el carácter crónico de la enfermedad y el riesgo asociado a una nueva recidiva⁽¹¹⁾.

Otras manifestaciones

El síndrome de pulmón encogido consiste en la pérdida progresiva de capacidad pulmonar evolucionando a una neumopatía restrictiva grave, posiblemente debido a una disfunción del diafragma y/o a la existencia de un dolor pleurítico intenso, aunque no se sabe con exactitud la causa de este fenómeno. Los pacientes tienen dificultad para respirar detectándose un patrón restrictivo en las PFR y en las radiografías de tórax se aprecia una pérdida de volumen pulmonar, con elevación de los diafragmas, sin evidencia de enfermedad pleural o intersticial asociada. El tratamiento consiste en glucocorticoides asociado o no a otros inmunosupresores, habiéndose descrito en algunos casos mejoría de los síntomas y de los parámetros de función pulmonar⁽¹²⁾.

La hipoxemia aguda reversible consiste en un episodio agudo de insuficiencia respiratoria sin infiltrados pulmonares en las pruebas de imagen ni evidencia de embolia pulmonar⁽¹⁾.

El síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) es un trastorno grave que puede presentarse también en el LES y se asocia a una elevada mortalidad. Suele deberse a bacteriemia o sepsis por bacilos gram negativos o al tratamiento prolongado con inmunosupresores⁽¹⁾.

ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad sistémica caracterizada por una inflamación articular cróni-

ca, simétrica, erosiva, de origen autoinmune, de curso lento y progresivo, con fases de remisión y exacerbación. Las manifestaciones clínicas articulares y extraarticulares (nódulos subcutáneos, vasculitis, pericarditis, monoartritis múltiple y epiescleritis) fluctúan desde formas leves a otras más graves. El pulmón también puede verse afectado siendo la patología pleural (20-40%) y la enfermedad pulmonar intersticial (10%) las manifestaciones más comunes⁽¹³⁾.

Enfermedad pleural

El DP, a diferencia del LES, suele ser pequeño, unilateral y asintomático. Es más frecuente en hombres con AR evolucionada y suele asociarse a la existencia de nódulos o EPID hasta en una tercera parte de los pacientes. En caso de presentar síntomas los pacientes suelen quejarse de dolor torácico, fiebre y en caso de derrames de gran cuantía, de disnea. Se trata de un exudado con niveles elevados de LDH (> 700 UI/L), muy bajos de glucosa (glucosa pleura/glucosa suero $< 0,5$) y de pH $< 7,3$. El DP debido a AR de larga evolución puede tener niveles elevados de colesterol (> 65 mg/dL) dando un aspecto lechoso al líquido (pseudotórax). También puede complicarse con empiema, fístula broncopleural o pionesmótórax. El examen citológico del líquido pleural no es específico de AR y suele revelar la existencia de macrófagos, células gigantes multinucleadas y residuos de fondo necrótico. Por lo general no requieren tratamiento específico, ya que habitualmente se resuelven espontáneamente, si bien la resolución del derrame puede durar meses. En aquellos pacientes muy sintomáticos o con ausencia de resolución del DP se han utilizado AINES (indometacina), corticoides (orales o intrapleurales) y en casos graves de derrames refractarios, pleurodesis y decorticación si fibrotórax⁽¹⁴⁾.

Afectación del parénquima pulmonar

Las EPID asociadas a AR son más frecuentes en hombres, con enfermedad articular grave y niveles elevados de factor reu-

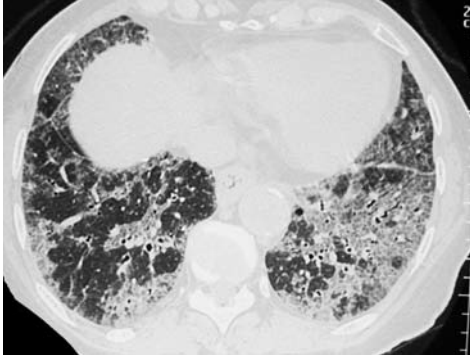


FIGURA 1. Paciente con artritis reumatoide en el que se aprecia enfermedad pulmonar intersticial difusa con áreas de vidrio deslustrado, que puede corresponder a alveolitis activa y una potencial respuesta favorable al tratamiento. En este caso se trataba de una neumonía intersticial no específica (NINE) con predominio de inflamación.

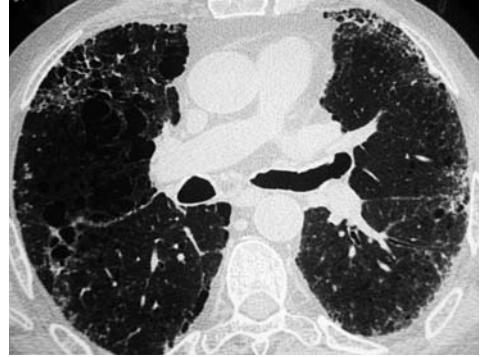


FIGURA 2. Paciente con artritis reumatoide con enfermedad pulmonar intersticial difusa con patrón histológico de neumonía intersticial usual. En la TC de alta resolución se aprecia un patrón intersticial reticular con áreas de panalización, de predominio en bases y distribución periférica.

matoide (FR). Los patrones anatomopatológicos más frecuentes son de NINE (Fig. 1) o NIU (Fig. 2), aunque también se han descrito en ocasiones otros patrones compatibles con neumonía intersticial linfóide (NIL) y neumonía intersticial descamativa (NID). La forma de presentación clínica, aproximación diagnóstica y terapéutica es la misma que en las neumonías intersticiales idiopáticas. El desarrollo de una EPID asociada a AR se asocia a un aumento de la mortalidad⁽¹⁵⁾.

Al igual que en el LES, la AR se asocia a una mayor incidencia de NO (anteriormente denominada BONO). La forma de presentación, diagnóstico y tratamiento es igual al descrito en la NO asociada a LES⁽¹⁶⁾.

Los procesos infecciosos respiratorios en la AR se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad, posiblemente debido a la situación de inmunosupresión del paciente, ya sea por la propia AR o por las terapias inmunosupresoras utilizadas. Los tipos de infecciones descritas son: neumonía, bronquiectasias infectadas, empiema y nódulos infectados. La prevalencia de bronquiectasias en la AR oscila entre el 0-30% según las series y el tratamiento es similar al de otros pacientes con bronquiectasias con independencia de la AR⁽¹⁷⁾.

Los nódulos reumatoides son la única manifestación pulmonar específica de la AR. Los nódulos se suelen localizar en las zonas subpleurales y septos interlobulillares. Histológicamente son similares a los nódulos en otros sitios, con necrosis central, empalizada de células epitelioides, infiltrado de células mononucleares y vasculitis asociadas. No suelen dar síntomas salvo complicaciones y el pronóstico suele ser bueno con resolución espontánea. Las complicaciones como el DP, neumotórax, pionesumotórax, fístula broncopleurales, hemoptisis e infección, suelen ser poco frecuentes. El diagnóstico diferencial, fundamentalmente se basa en descartar malignidad⁽¹⁸⁾.

El síndrome de Caplan se da en pacientes con AR y pneumoconiosis por la exposición a polvos inorgánicos (carbón, asbestos o sílice). Se caracteriza por la aparición de múltiples nódulos de predominio en bases y distribución periférica asociado a una obstrucción leve al flujo de aire. La histología muestra que estos nódulos están rodeados de células pigmentadas, pero por lo demás son idénticos a los descritos en la AR. No existe un tratamiento eficaz pero el pronóstico es bueno salvo complicaciones como la aparición de una fibrosis pulmonar masiva, aun-

que este riesgo no es mayor que en otras neu-moconiosis⁽¹⁹⁾.

La obstrucción de la vía respiratoria superior es más común en mujeres y en pacientes con AR de larga evolución. Suele deberse a anomalías de la articulación cricoaritenoides, aunque también se han descrito con menos frecuencia la existencia de nódulos en una de las cuerdas vocales o afectación del nervio laríngeo recurrente o vago. El paciente suele quejarse de disfonía, odinofagia, dolor al hablar y disnea de esfuerzo. El diagnóstico se establece mediante laringoscopia, espirometría y TC cervical. En la espirometría suele verse una alteración de las curvas flujo/volumen durante la inspiración, si bien estas alteraciones puede que no se vean hasta fases avanzadas en la que la obstrucción es grave. En ocasiones, un electromiograma (EMG) puede ser de utilidad para descartar que la causa de la obstrucción sea de origen nervioso y no articular. El tratamiento dependerá de la gravedad de la obstrucción y va desde el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en los casos más leves, a la traqueotomía en los más graves, con posterior reparación quirúrgica de la articulación cricoaritenoides⁽²⁰⁾.

La pequeña vía aérea también puede verse afectada en la AR, si bien existe controversia sobre la prevalencia con que se ve afectada, dado el sesgo del consumo de tabaco. El esquema de tratamiento es similar al utilizado para la obstrucción del flujo aéreo en otras patologías respiratorias, utilizándose fundamentalmente broncodilatadores y corticoides inhalados en pacientes con obstrucción sintomática.

La bronquiolitis obliterante (BO) es otra complicación rara pero muy grave, ensombreciendo el pronóstico de estos pacientes. Se caracteriza por una obstrucción de los bronquiolos que lleva a una limitación progresiva e irreversible al flujo aéreo. La BO es más frecuente en las mujeres con FR positivo. En raras ocasiones puede preceder a los síntomas articulares. Los síntomas típicos son la disnea rápidamente progresiva y la tos seca. Las prue-

bas de función pulmonar demuestran una obstrucción al flujo aéreo, signos de atrapamiento aéreo e insuficiencia respiratoria conforme la enfermedad avanza. Las radiografías de tórax pueden ser normales o mostrar signos indirectos de atrapamiento aéreo. En la TC se puede apreciar engrosamiento de las paredes bronquiales, áreas de enfisema centrolobulillar que contrasta con otras áreas de baja atenuación (patrón en mosaico) y bronquiectasias. Las biopsias pulmonares muestran una bronquiolitis constrictiva con infiltración linfocítica. El pronóstico sigue siendo muy malo a pesar de las terapias empleadas con dosis altas de corticoides, ciclofosfamida, azatioprina, anti-TNF alfa y macrólidos, pudiéndose valorar en ocasiones el trasplante de pulmón⁽²¹⁾.

Otras manifestaciones

Otras asociaciones menos frecuentes son la presencia de vasculitis, enfermedad bullosa apical, neumopatía restrictiva secundaria a inmovilidad de la caja torácica, HAP y carcinoma broncogénico^(13,14).

ESCLERODERMIA

La ED, al igual que las otras ETC, es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por el engrosamiento y la adherencia de los tegumentos a los planos más profundos, dificultando su plegamiento. Además de a la piel, la ED puede afectar a otros órganos en las formas sistémicas. Se han hallado en la esclerodermia sistémica asociación con HLADR1, DR5 y DR7. Se ha encontrado una asociación entre un solo polimorfismo de nucleótido en el codón 10 del gen que codifica TGF- β 1, presencia de anticuerpos antitopoisomerasa asociado con HLA-DRBI-II (alelo 1104) y la presencia de fibrosis pulmonar. En pacientes que desarrollan HAP se ha encontrado una asociación con anticuerpos anticentrómero, HLA DRW6 y DRW52. La ED puede manifestarse como una forma limitada (CREST) o difusa⁽²²⁾.

Los pulmones son uno de los órganos que con mayor frecuencia se afectan, siendo las

EPID (30-90 %) más frecuentes en la ED difusa y la HAP (10 %) en la forma limitada. Tanto la EPID como la HAP pueden ser detectadas antes de la aparición de los síntomas, por lo que se recomienda realizar pruebas que ayuden a una detección precoz de estas complicaciones, dado que la afectación pulmonar ensombrece el pronóstico en los pacientes con ED, siendo una de las principales causa del fallecimiento de estos pacientes⁽²²⁾.

Afectación del parénquima pulmonar

La EPID asociada a ED se manifiesta de forma similar a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y conforme progresa es indistinguible de esta, aunque la evolución es más lenta y tiene un pronóstico a largo plazo mejor que el FPI. Al igual que pasaba con el LES los patrones patológicos más comunes son la NINE y la NIU, aunque también se han descrito otros patrones como NID (neumonía intersticial desca-mativa). Algunos anticuerpos como la anti-topoisomerasa I (también conocido como anti-Scl-70), anti-U3 ribonucleoproteína (RNP), anti-U11/U12 RNP, anti-Th/To y anti-histona se han relacionado con un mayor riesgo de de desarrollar EPID asociada a ED, si bien estos datos son controvertidos dada la baja sensibilidad y valor predictivo de estas pruebas. Las características clínicas, funcionales, pruebas de imagen y anatomopatológicas son similares a la de otros pacientes afectados de EPID con o sin ED asociada^(23,24).

Enfermedad vascular pulmonar

La HAP es la manifestación más común de enfermedad vascular pulmonar en la esclerosis sistémica, aunque también puede verse en el síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias). Puede manifestarse de forma aislada o asociada a EPID. Al igual que pasaba con otras ETC la HAP asociada a ED es indistinguible de la HAP idiopática. La prevalencia de HAP en la ED varía entre el 7 y 50 %, dependiendo de los métodos utilizados para la detección. Niveles elevados de NT-

proBNP en pacientes con ED sistémica tuvieron una sensibilidad y especificidad de 90 por ciento para la presencia de HAP. Los síntomas, procedimientos diagnósticos y terapias empleadas son idénticas a las utilizadas en la HAP idiopática⁽²⁵⁾.

Otras manifestaciones

Los DP son poco frecuentes (menos del 10 por ciento) y por lo general asintomáticos. La neumonitis por aspiración, habitualmente por reflujo gastroesofágico, está presente en la mayoría de los pacientes con esclerosis sistémica. El neumotórax espontáneo es una complicación rara y suele deberse a la rotura de una bulla. Las bronquiectasias cilíndricas suelen ser un hallazgo frecuente en la TCAR de los pacientes con ED sistémica. En raras ocasiones los fármacos empleados para el tratamiento de la ED, en especial el metotrexate, pueden causar neumonitis. El riesgo de cáncer de pulmón en los pacientes con ED es mayor en aquellos que desarrollan esclerosis sistémica cutánea difusa⁽²²⁾.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La EA es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, incluida en el grupo de las espondiloartropatías seronegativas, que afecta al esqueleto axial y se manifiesta por dolor de espalda y rigidez progresiva de la columna vertebral. Suele afectar a adultos jóvenes (20-30 años) de raza blanca, con predominio en los hombres y suele asociarse con el antígeno leucocitario humano HLA-B27. La prevalencia en la población general es del 1,4 %, sin embargo se incrementa aproximadamente hasta un 5 a 6 % en los sujetos que son HLA-B27 positivo. No obstante, también se ha detectado HLA-B27 en otras patologías como el síndrome de Reiter, uveítis anterior, artritis reactiva y artritis psoriásica. La investigación del HLA-B27 tiene interés para predecir los riesgos de transmisión de la enfermedad a los descendientes, no obstante este resultado hay que analizarlo en relación con

los datos clínicos y radiológicos sugestivos de estas enfermedades, ya que también se detecta hasta en el 10 % de las personas normales⁽²⁶⁾.

La patología pulmonar más frecuente debida a EA es la neumopatía restrictiva de origen toracógeno, debido a la fusión de los cuerpos vertebrales y de las articulaciones costovertebrales. Un pequeño porcentaje de pacientes con EA de larga evolución (1-15 %) desarrollan fibrosis pulmonar en los lóbulos superiores que suele ser asintomática. La coexistencia de enfermedad fibrótica y consumo de tabaco pueden predisponer al desarrollo de neumotórax espontáneo, si bien esta patología es muy rara en los pacientes con EA⁽²⁷⁾.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El SS es una enfermedad crónica inflamatoria que se caracteriza por un daño y una merma en la función de las glándulas salivales y lacrimales. Se caracteriza por la presencia de la tríada de queratoconjuntivitis seca (xerofthalmia), sequedad de la boca (xerostomía) y tumefacción de las parótidas. Existen dos tipos, el primario (no asociado a otras ETC) y el secundario, que sí se asocia a otras ETC. La afectación pleuropulmonar (por ejemplo, pleuritis y vasculitis) es más común en el secundario, mientras que la EPID se asocia más al primario⁽²⁸⁾.

Las manifestaciones pleuropulmonares incluyen traqueítis, bronquitis, EPID con patrones típicos de NINE, NIU y NIL, NO o secundaria a SS, bronquiolitis folicular linfoide, hiperplasia focal linfoide (pseudolinfoma) y linfoma no Hodgking. La EPID es la alteración pulmonar más frecuente en el SS y la TCAR suele revelar alguna anormalidad pulmonar en la mayoría de los pacientes con SS primario y secundario. Lo más frecuente es visualizar un patrón intersticial, reticular y en vidrio deslustrado de predominio en bases y subpleural. El patrón de bronquiolitis obliterante es menos frecuente que el de EPID y suele asociarse a pacientes con AR⁽²⁹⁾.

POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS

La PM y la DM son enfermedades sistémicas autoinmunes que afectan principalmente, pero no exclusivamente, el músculo esquelético. La severidad del compromiso muscular y visceral, la asociación con neoplasias y la respuesta a los corticosteroides son los principales factores pronósticos de este grupo de entidades.

Afectación del parénquima pulmonar

Las infecciones son la forma más común de enfermedad pulmonar en la PM y DM, posiblemente debido a debilidad de los músculos respiratorios, episodios recurrentes de broncoaspiración e inmunosupresión debido a las terapias empleadas para tratar la PM y DM⁽³⁰⁾.

La manifestación pulmonar no infecciosa más frecuente en la PM y DM son las EPID que suelen agravar el pronóstico de estos pacientes. No obstante, dados los tratamientos empleados, debe establecerse un diagnóstico diferencial con patología pulmonar de origen infeccioso, dado el estado de inmunosupresión de estos pacientes, o neumonitis inducida por fármacos. Se desconoce con exactitud la prevalencia de las EPID en pacientes con PM y DM. Suele ser aparecer con menor frecuencia en pacientes con miositis inflamatoria asociada a tumores malignos y con mayor frecuencia en pacientes con niveles normales de CPK y anticuerpos ant-Jo-1 positivos. En función del tipo histológico, puede evolucionar de forma lenta pero progresiva o puede manifestarse como una EPID aguda y rápidamente progresiva. Se han descrito, al igual que en las otras colagenopatías, varios patrones histológicos (NINE, NIU, NO y NIA [neumonía intersticial aguda]). La forma de presentación clínica, aproximación diagnóstica y terapéutica, al igual que ocurre con el resto de colagenopatías, es la misma a la empleada en las neumonías intersticiales idiopáticas. El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides sistémicos a altas dosis. En caso de ausencia de respuesta añadir un segundo inmunosupresor (azatioprina, ciclofosfamida). Ante la ausencia de res-

puesta a estas drogas se ha propuesto el uso de un tercer inmunosupresor (micofenolato mofetilo o tacrolimus como alternativa). Para la enfermedad refractaria a la terapia triple se ha propuesto el uso de rituximab o inmunoglobulina intravenosa, si bien existen escasas evidencias que apoyen su uso. En los pacientes en los que se empleen dos inmunosupresores se sugiere la profilaxis contra las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* con sulfametoxazol-trimetoprima^(31,32).

Otras manifestaciones

Otras complicaciones menos frecuentes son: a) aparición de neumonitis secundaria metotrexato o ciclofosfamida empleados en el tratamiento de la DM y PM; b) neumomediastino espontáneo habitualmente en pacientes con EPID evolucionada; y c) neumopatía restrictiva secundaria a la debilidad muscular del diafragma y de los músculos intercostales. La evaluación de la debilidad muscular respiratoria incluye pruebas de capacidad vital forzada, la capacidad vital en posición supina, la ventilación voluntaria máxima, la presión inspiratoria máxima y la presión espiratoria máxima⁽³⁰⁾.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

La EMTC es una entidad que se caracteriza por la aparición de fenómeno de Raynaud, edema de las manos, sinovitis,acroesclerosis y miositis, junto a la presencia de anticuerpos anti-U1-ribonucleoproteína (U1-RNP). Son pacientes que presentan manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio solapados con otras colagenopatías (LES, SS, PM y DM). No obstante, su cuadro clínico se encuentra relativamente bien definido. Afecta sobre todo a mujeres de mediana edad (80%) y suele asociarse al fenotipo HLA-DR4, habiéndose descrito también casos de asociación familiar.

La mayoría de los pacientes (75%) con EMTC van a presentar afectación pulmonar. Se ha descrito afectación pleural (DP), EPID, HAP, enfermedad tromboembólica, hemorragia alveolar, disfunción diafragmática, neumonitis,

neumonías por aspiración, infecciones y vasculitis pulmonar. La HAP es la causa más común de muerte en pacientes con EMTC^(33,34).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):469-480.
2. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):441-450.
3. Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Gilles J, Meehan RT, Brown KK. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2008;133(1):271-280.
4. Cheema GS, Quismorio FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6(5):424-429.
5. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2008;31(1):11-20.
6. Min JK, Hong YS, Park SH, Park JH, Lee SH, Lee YS, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24(11):2254-2257.
7. Krishnappriya R, Gupta R, Christopher DJ, Balamugesh T, James P. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in systemic lupus erythematosus with anti-phospholipid antibody syndrome--an unusual presentation. *Clin Respir J*. 2010;4(2):125-126.
8. Nellesen CM, Pöge U, Brensing KA, Sauerbruch T, Klehr H, Rabe C. Diffuse alveolar haemorrhage in a systemic lupus erythematosus patient successfully treated with rituximab: a case report. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008;23(1):385-386.
9. Porres-Aguilar M, Mendez-Ramirez J, Eraso LH, Porres-Munoz M, Pema K. Diffuse alveolar hemorrhage as an initial presentation of systemic lupus erythematosus. *J Natl Med Assoc*. 2008;100(12):1485-1487.
10. Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it? *Lupus*. 2008;17(4):274-277.
11. Ostrowski RA, Robinson JA. Antiphospholipid antibody syndrome and autoimmune disease.

- ses. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008; 22(1):53-65, vi.
12. Toya SP, Tzelepis GE. Association of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus with pleurisy: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2009;39(1): 30-37.
 13. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 2):e31-48.
 14. Rueth N, Andrade R, Groth S, D'Cunha J, Mad-daus M. Pleuropulmonary complications of rheumatoid arthritis: a thoracic surgeon's challenge. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):e20-21.
 15. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):372-378.
 16. Cavallasca JA, Caubet M, Helling CA, Tate GA. Cryptogenic organizing pneumonia (COP), as presentation of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;29(1):99-101.
 17. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest.* 2009;136(5):1397-1405.
 18. Spina D, Ambrosio MR, Rocca BJ, Di Mari N, Onorati M, Luzzi L, et al. Rheumatoid nodule and combined pulmonary carcinoma: topographic correlations; a case report and review of the literature. *Histol Histopathol.* 2011; 26(3):351-356.
 19. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Merget R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med.* 2010;21(3):168-172.
 20. Kolman J, Morris I. Cricoarytenoid arthritis: a cause of acute upper airway obstruction in rheumatoid arthritis. *Can J Anaesth.* 2002; 49(7):729-732.
 21. Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J.* 2009;33(5): 1053-1061.
 22. M Hassoun P. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 2):e3-e17.
 23. Mouthon L, Bérezné A, Guillevin L, Valeyre D. Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2010; 104 Suppl 1:S59-69.
 24. Swartz JS, Chatterjee S, Parambil JG. Desquamative interstitial pneumonia as the initial manifestation of systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(6):284-286.
 25. Mathai SC, Hassoun PM. Therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(6):642-648.
 26. Quismorio FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006; 12(5):342-345.
 27. Casas A, Pavia J, Maldonado D. Respiratory muscle disorders in chest wall diseases. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(8):361-366.
 28. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(4):907-920, viii.
 29. Papiris SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):459-471.
 30. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28(4):451-458.
 31. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest.* 2010;138(6):1464-1474.
 32. Rios Fernández R, Callejas Rubio J, Sánchez Cano D, Sáez Moreno J, Ortego Centeno N. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(6):1009-1016.
 33. Fagundes MN, Caleiro MTC, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med.* 2009;103(6):854-860.
 34. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 2010; 31(3):433-449.

MANIFESTACIONES PULMONARES DE INFECCIONES SISTÉMICAS, NO TÍPICAMENTE PULMONARES, ENDÉMICAS E IMPORTADAS

Olga Rajas Naranjo, M^a de los Ángeles Ruiz Cobos

RESUMEN

Los viajes por placer o negocios, la emigración y las guerras, entre otros, conllevan una movilidad geográfica que, a menudo, aportan como efecto colateral la aparición de patologías relacionadas bien con el país de origen, bien con el propio desplazamiento. En estos casos, las micosis, las parasitosis, el HIV y la tuberculosis las infecciones más prevalentes. Se calcula que el 10% de la humanidad se desplaza cada año fuera de sus fronteras, lo que permite el contacto con enfermedades exóticas. A pesar de que la mayoría de las parasitosis tienen distribuciones geográficas restringidas a zonas tropicales (paludismo, amebiosis, esquistosomiasis, filariosis), algunas tienen distribución cosmopolita (helminthiasis intestinales). Otros factores que influyen son la deforestación, el cambio climático o innovaciones en los hábitos culinarios; ello favorece, por ejemplo, la implantación de ciclos de enfermedades en lugares previamente ajenos (leishmaniasis), o el hecho de comer pescado o marisco crudo provoca infecciones producidas por *Anisakis* o *Paragonimus*. El contacto con animales de compañía favorece las infecciones por *Toxocara* o *Echinococcus*. En la actualidad, se considera que un tercio de la población mundial está infectada por algún parásito. Es por ello, que debemos descartar la presencia de enfermedades pulmonares de etiología parasitaria cuando nos encontremos ante pacientes que reúnan alguna de las circunstancias referidas.

INTRODUCCIÓN

En nuestro medio, hasta hace poco tiempo, las infecciones respiratorias asociadas a parásitos o “enfermedades importadas” eran

infrecuentes y su detección, excepcional. Por “enfermedades importadas” se entienden aquellos procesos adquiridos en lugares donde son más o menos frecuentes, pero que posteriormente se diagnostican y tratan donde su prevalencia es menor o nula⁽¹⁻⁴⁾. No obstante, en los últimos años hemos visto cómo esta situación ha cambiado por varios motivos, unos dependientes del comportamiento y actividad humana y otros en función de los cambios ambientales. Los viajes por placer o negocios, la emigración y las guerras, entre otros, conllevan una movilidad geográfica que, a menudo, aportan como efecto colateral la aparición de patologías relacionadas bien con el país de origen, bien con el propio desplazamiento⁽⁵⁾. Se calcula que el 10% de la humanidad se desplaza cada año fuera de sus fronteras, lo que permite el contacto con enfermedades exóticas⁽¹⁾. Las enfermedades respiratorias importadas más frecuentes son las infecciosas^(2-4,6), y, en estos casos, son las micosis, parasitosis, el HIV y la tuberculosis las de mayor prevalencia y morbilidad. Otros factores son la deforestación, el cambio climático o innovaciones en los hábitos culinarios; ello favorece por ejemplo, la implantación de ciclos de enfermedades en lugares previamente ajenos, como leishmaniasis, o la infección por *Anisakis* tras ingerir pescado crudo. El contacto con animales de compañía favorece las infecciones por *Toxocara* o *Echinococcus*. Por último, las adaptaciones de parásitos que, siendo de origen animal, han logrado saltar la barrera entre especies, adaptándose al hombre, facilitan este tipo de infecciones^(6,7).

Las mejoras diagnósticas^(8,9), gracias a la utilización de técnicas de detección de anti-

geno y de biología molecular, han conseguido incrementar el rendimiento diagnóstico al detectar nuevos patógenos o parásitos ya conocidos antes, pero imposibles de confirmar.

La inmunosupresión debida al SIDA, a los trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea, o la ocasionada por el tratamiento con inmunosupresores (corticosteroides o citostáticos), ha permitido que parasitosis benignas o incluso asintomáticas en condiciones de inmunidad normal, pasaran a ser sintomáticas o más graves, ocasionando infecciones oportunistas como ocurre con la leishmaniosis, la toxoplasmosis o la estrongiloidosis, entre otras^(9,10).

Es por ello, que debemos descartar la presencia de enfermedades pulmonares de etiología parasitaria cuando nos encontremos ante pacientes que reúnan alguna de las circunstancias referidas^(2,7,9,11).

Antes de entrar en materia conviene que queden claras una serie de definiciones. Conceptualmente, el término “parásito” incluye a todos los seres vivos capaces de causar perjuicio a otros. Sin embargo, en Medicina, bajo este nombre se agrupa de forma exclusiva a los protozoos, a los helmintos y a los artrópodos que viven de forma permanente o temporal en el ser humano. El parasitismo puede cursar como una infección asintomática, o bien originar manifestaciones clínicas, y es lo que se conoce como enfermedad parasitaria^(3,6).

MANIFESTACIONES PULMONARES PRODUCIDAS POR HELMINTOS

Los helmintos son parásitos multicelulares del reino animal que se dividen en dos grandes grupos: los platelmintos o gusanos planos, que se subdividen en trematodos (*Schistosoma* y *Paragonimus*) y cestodos (*T. equinococcus*), y los nematelmintos o gusanos redondos (*Ascaris*, *Strongyloides*, *Filarias*, *Ancylostoma* y *Toxocara*). Además de las trematodosis pulmonares (*Paragonimus westermani*) y de algunas cestodosis (hidatidosis y equinococosis), donde la larva puede invadir el pulmón, la mayoría de infecciones pulmonares por parásitos son debidas a helmintosis intestinales^(7,9,12,13). Las

cestodosis que afectan al pulmón únicamente son las originadas por formas larvarias, nunca las producidas por vermes adultos^(6,9). En muchos de ellos hay un paso de las larvas por el pulmón, bien por su ciclo biológico, como *Ascaris*, uncinarias o estrongyloides; o por migraciones erráticas, como *Toxocara* y *Angiostrongylus*^(6,9). Coincidiendo el paso por el pulmón pueden darse cuadros pulmonares agudos que suelen ser autolimitados (síndrome de Loeffler) o más prolongados en función de la helmintosis en cuestión. La presencia de eosinofilia transitoria durante esta fase de migración suele ser una constante. En el caso de la filariosis, la eosinofilia es persistente, debiéndose incluir en el diagnóstico diferencial de eosinofilia pulmonar tropical^(6,7,9,11). En el aparato respiratorio, los helmintos mencionados dan lugar a manifestaciones clínicas por dos mecanismos: a) lesión mecánica por la presencia del parásito o a la obstrucción de estructuras (vasculares o bronquiales), y b) la respuesta inmunológica al parásito o a elementos del mismo. Los principales patrones clínico-biológicos de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio se resumen en la Tabla 1.

Equinococosis

La hidatidosis es la helmintosis pulmonar más frecuente⁽³⁾. La infección por *E. granulosus* tiene una distribución cosmopolita y su prevalencia es muy variable dependiendo de cada país^(5,6,14-16). Las zonas hiperendémicas más importantes son la cuenca mediterránea, los países de la antigua Unión Soviética, África oriental, América del Sur, zonas de China, Malasia, Sri Lanka y la India. En España, la hidatidosis ha sido y es una enfermedad endémica, presente en muchas regiones, que hasta hace unos años alcanzaba cifras considerables; no obstante, los casos autóctonos han descendido en favor de los importados^(3,6). Hay varias especies de *Echinococcus* cuyas formas larvarias son capaces de producir infección humana: *E. granulosus*, agente etiológico de la hidatidosis o quiste hidatídico, *E. multilocula-*

TABLA 1. Principales patrones clinicobiológicos de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio

Patrón radiológico-Síndromes clínicos		Etiología
Masa/Nódulo		<i>Echinococcus granulosus</i> <i>Dirofilaria immitis</i>
Infiltrados pulmonares sin afectación extrapulmonar	Síndrome de Löffler	<i>Ascaris spp.</i> <i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>
	Eosinofilia pulmonar tropical	<i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Brugia timori</i>
Infiltrados pulmonares con afectación extrapulmonar	Síndrome de Katayama	<i>Schistosoma spp.</i>
	Larva <i>migrans</i> visceral	<i>Toxocara spp.</i>
	Síndrome de hiperinfección	<i>Strongyloides spp.</i>
Patrón miliar o hipertensión pulmonar		<i>Schistosoma spp.</i>
Derrame pleural		<i>Paragonimus spp.</i>

Modificado de 3,6,50.

ris, agente causal de la equinococosis alveolar y *E. vogeli*, origen de la equinococosis poli-quística americana. La prevalencia de *E. granulosus* es la más elevada, pues se distribuye por los cinco continentes, especialmente en zonas rurales y ganaderas, mientras que *E. multilocularis* queda confinado al hemisferio norte y Europa Central y *E. vogeli* al Centro y Sudamérica^(5,16).

E. granulosus tiene un ciclo vital indirecto⁽⁶⁾. El perro, zorro (coyotes) y cánidos son los hospedadores definitivos al albergar el cestodo adulto en el intestino. La ingesta directa o indirecta de los huevos (hierbas, alimentos, agua contaminada con deposiciones de los hospedadores definitivos) por los hospedadores intermediarios, herbívoros, roedores, además del hombre, permite la liberación del embrión contenido en el huevo (oncosferas), que atraviesa la pared intestinal, llegando a la circulación. Por vía portal llega al hígado (50-75%), donde quedan retenidas la mayoría de oncosferas y si lo atraviesa, por vía suprahepática, se disemina, siendo el pulmón la segunda localización en frecuencia (15-30%), e inclu-

so superar el filtro pulmonar y llegar, a través de la circulación sistémica, a otros órganos⁽⁶⁾. En los órganos diana, las oncosferas o larvas que no son destruidas por el sistema inmune dan lugar, paulatinamente, a quistes (hidátides) que aumentan de tamaño de forma progresiva, alcanzando aproximadamente 1 cm de diámetro a los cinco años y provocando, cuando se trata de una infección por *E. granulosus*, la hidatidosis o quiste hidatídico, que se caracteriza por la formación de quistes esféricos, de pared gruesa y uniloculares. Luego se generan protoescolices y vesículas hijas que ocupan el interior del quiste^(6,7). En el caso de *E. multilocularis*, la equinococosis multilocular o alveolar se caracteriza por la presencia de numerosos quistes de aspecto de masas sólidas, al no estar delimitados por una pared quística gruesa; estos quistes multivesiculares pueden provocar metástasis y extenderse en diversas localizaciones a partir del hígado, llegando al pulmón, cerebro y bazo. La infección por larva de *E. vogeli* causa la equinococosis poli-quística, de características intermedias entre las formas alveolares y uniloculares; la locali-

zación primaria suele ser la hepática pero, por contigüidad, rápidamente invade la cavidad abdominal y otros órganos implicando al pulmón en el 15% de los casos. La infección se caracteriza por la presencia de una masa de aspecto tumoral constituida por múltiples quistes, por lo que el diagnóstico diferencial incluye un proceso neoplásico maligno^(6,7,9).

El período de incubación entre el contagio y las manifestaciones es muy variable, desde meses hasta, más frecuentemente, años⁽⁵⁾. La edad más frecuente en el área Mediterránea son los 20-40 años, sin predominio de sexos^(5,16,17). En general, la aparición de hidatidosis pulmonar se asocia a edades más tempranas que la forma hepática pura, lo que se ha atribuido a la mayor distensibilidad del parénquima pulmonar^(5,18). La asociación con lesiones hepáticas es menos frecuente de lo que parecería lógico desde el punto de vista patogénico (20-40%) y puede estar relacionada con la infección con diferentes cepas de *E. granulosus*⁽¹⁹⁾. Globalmente se considera que un 70-80% corresponde a quistes únicos y un 20-30% a formas múltiples^(18,20). El tamaño oscila entre 1-20 cm y la localización principal son los lóbulos inferiores, sobre todo la región inferior, con una distribución similar en ambos pulmones^(18,20). Las manifestaciones clínicas dependen de la integridad o rotura del quiste, así como de las complicaciones asociadas a la rotura. Así, en la hidatidosis pulmonar no complicada, lo más frecuente es la ausencia de síntomas; durante la rotura el dato más característico es la presencia de vómito, mientras que las formas complicadas (rotura a pleura) muestran múltiples síntomas y signos⁽²¹⁾. Los más frecuentes son: tos (62%), dolor torácico (56%), expectoración (42%) y fiebre (32%)^(5,15,17). Cuando el quiste es hialino, sin microfisuras, puede ser asintomático o aparecer además, hemoptisis, bronquitis o irritación pleural. Hasta un 10% de los casos pueden desarrollar un cuadro sistémico de anafilaxia durante la rotura^(6,7,17). Si el quiste se rompe, puede diseminarse el contenido y provocar la hidatidosis secundaria⁽⁹⁾. Los estudios

de imagen aportan, dependiendo del estado del quiste, una rica semiología^(5,6,7,9,15). Permite diferenciar entre un quiste hialino, la cavidad residual de un quiste roto o la retención de las membranas después de la expulsión del contenido quístico. A veces, las viejas retenciones de membranas pueden dar la imagen de un nódulo pulmonar solitario difícil de distinguir del nódulo canceroso. El diagnóstico microbiológico directo sólo puede realizarse a través de material quirúrgico obtenido al extirpar el quiste o a partir de una vómito al observar restos parasitarios. La serología es una alternativa diagnóstica, aunque si el quiste mantiene íntegras las membranas, puede ser negativa o débil como ocurre en los quistes calcificados^(6,7,9).

Ascaridiosis

Ascaris lumbricoides es el nematodo intestinal de mayor tamaño capaz de parasitar al hombre. La infección es cosmopolita, con mayor prevalencia en países en vías de desarrollo del área tropical y subtropical⁽²²⁾, con condiciones sanitarias muy deficientes⁽⁵⁾ y variable dependiendo de la edad (predominio en niños) y las diferentes regiones del país. La infección se adquiere por la ingesta de huevos maduros por vía feco-oral directa, o a través de alimentos o aguas contaminadas por excretas humanas. Las larvas eclosionan en el duodeno, penetran en la pared intestinal y, vía hemática o linfática, pasan al hígado y corazón; entre 9-12 días tras la ingesta, los huevos llegan al pulmón. Rompen el capilar pulmonar que las contiene, pasan a los alveolos, ascienden por los bronquiolos, la tráquea y llegan a la epiglotis donde son deglutidas. De allí, van al esófago y estómago. Después de haber completado sus mudas larvarias durante esta migración, se desarrolla el adulto. La maduración y fecundación de las hembras permitirá la oviposición unos dos meses después de la deglución de los huevos. Si el parasitismo es bajo, la ascaridiosis no suele producir síntomas, pero si es elevado, entre los 4-15 días después de la infección, puede aparecer sin-

tomatología respiratoria, como consecuencia del paso de las larvas a través de los pulmones^(6,7,9). Se caracteriza por tos, disnea, hemoptisis e incluso fiebre. En ocasiones, asma y urticaria^(9,12). En esta fase, puede aparecer eosinofilia (síndrome de Loeffler). Estos síntomas agudos suelen ser autolimitados y suelen desaparecer en 5-10 días. Las personas sensibilizadas pueden sufrir ataques de asma que pueden mantenerse hasta que no se eliminen los vermes adultos. Cuando el número de adultos es muy alto, es habitual la distensión abdominal, vómitos y puede provocar obstrucción intestinal^(7,9,11). Desde el punto de vista radiológico, hay infiltrados migratorios autolimitados en unos 10 días (neumonía eosinófila). El diagnóstico de confirmación se establece tras identificar huevos o parásitos en heces. En la fase de migración pulmonar, pueden hallarse de forma casual larvas en el esputo o aspirado gástrico^(7,9,11,12). Si bien no hay tratamiento específico para los síntomas pulmonares producidos en la fase migratoria del parásito, los corticosteroides pueden atenuar los síntomas^(11,12).

Paragonimiasis

Dentro del género *Paragonimus*, la especie más importante capaz de infectar al hombre, es el trematodo oriental *P. westermani*, endémico en Asia, África y zonas de Sudamérica^(7,9,11,12). Además del hombre, los hospedadores naturales, que actúan de reservorio, son perros, gatos, cerdos y diversos animales silvestres. La forma adulta vive en el pulmón del hospedador definitivo. Es un parásito que requiere dos hospedadores intermedios para completar su ciclo (caracoles de agua dulce y crustáceos). Los hospedadores definitivos se infectan al ingerir crustáceos crudos o poco cocidos que contengan las formas larvianas infectivas (metacercaria)^(7,11). La metacercaria se desenquistada en el duodeno, atraviesa la pared intestinal, llega al peritoneo, atraviesa activamente el diafragma y alcanza la cavidad torácica y el parénquima pulmonar, donde madura y permanece. Este pro-

ceso migratorio dura entre 15-20 días, el parásito madura a las 5-6 semanas y puede vivir hasta 20 años. El adulto maduro es hermafrodita y pone huevos que pueden verse en el esputo o heces por deglución de las secreciones respiratorias, contaminando así el agua. La sintomatología va a depender de la densidad parasitaria y en general, la afectación pulmonar suele ser crónica, aunque en la fase aguda, puede aparecer tos, bronquitis y neumotórax. En la fase crónica se forman quistes rodeados por un infiltrado celular que forman un tejido fibrótico, que engloba tanto al adulto como a los huevos del parásito. La tos se cronifica, y la hemoptisis, los infiltrados pulmonares y la eosinofilia pulmonar son hallazgos frecuentes. Los síntomas pueden progresar hacia bronconeumonías recurrentes, abscesos pulmonares con fibrosis y calcificación. Los síntomas incluyen dolor abdominal y torácico pleurítico. Puede confundirse clínica y radiológicamente con una tuberculosis o una neumonía, aunque respeta los vértices pulmonares⁽¹²⁾. Aunque en varias de las helmintosis mencionadas en este capítulo puede aparecer un derrame pleural, esta manifestación es especialmente relevante en la paragonimiasis. Se observa en un 40-70% de pacientes y se asocia a lesiones en el parénquima pulmonar subyacente en forma de lesiones quísticas o nódulos. La eosinofilia periférica es un dato constante, sobre todo cuando hay afectación pleural⁽⁶⁾. El diagnóstico definitivo se realiza por el hallazgo de huevos del parásito en esputo, LBA o heces. Tras varios meses, la mayoría de las infecciones llegan a ser asintomáticas. El diagnóstico diferencial en la paragonimiasis crónica incluye la tuberculosis y los tumores. Se pueden eliminar huevos hasta 20 años después si no se trata^(6,7,11,12).

Estrongiloidosis

La infección producida por nematodos del género *Strongyloides* es prevalente en extensas áreas de clima tropical de Asia, África y América, disminuyendo a medida que las zonas geográficas se alejan del trópico; las dos

principales especies que parasitan a los seres humanos son *S. Stercolaris* y *S. Fuellerborni*^(7,11,12). En España, es común tanto la descripción de estrombiloidosis autóctona (particularmente en la Comunidad Valenciana), como de formas importadas⁽⁶⁾. Existe una elevada prevalencia de infección por *S. stercolaris* en la costa mediterránea, ya que puede ocasionar manifestaciones pulmonares tanto durante la infección primaria, como en presencia de inmunodepresión^(5,6). La infección tiene lugar por la penetración de la larva infectante (filariforme) a través de la piel, desde donde es transportada, a través de la circulación, hasta los pulmones, penetra en los alveolos y por el árbol bronquial llega a la faringe, es deglutida y llega al intestino delgado, donde se desarrollará a forma adulta. La hembra pone huevos embrionados (larva rhabditiforme) que se eliminan por las heces. En ocasiones, esa larva produce autoinfección endógena y penetra a través de la mucosa intestinal o se desarrolla en los márgenes perianales, en cuyo caso, la penetración transcutánea permite la autoinfección exógena. En ambos casos, por vía hematológica, las sucesivas mudas de las larvas que tendrán lugar durante el proceso migratorio, darán paso finalmente a los adultos de localización intestinal. La autoinfección explica que la estrombiloidosis pueda persistir muchos años (más de 30), aunque no se esté en área endémica^(6,7,9,12). Produce una infestación anodina en personas normales, pero en inmunodeprimidos puede ser mortal con severos cuadros asmáticos o neumonías, cavitadas o no, a veces asociadas con infección secundaria por gérmenes gram negativos vehiculados por el parásito desde el tracto gastrointestinal⁽¹²⁾.

En ocasiones, la eosinofilia puede ser la única pista para orientar el diagnóstico. La infección intestinal suele ser asintomática, y si hay clínica, aparece dolor intestinal y diarrea. Los síntomas pulmonares son consecuencia de la migración larvaria transpulmonar: accesos de tos seca, irritación faríngea, fiebre, disnea, sibilancias y hemoptisis. Algu-

nos pacientes con estrombiloidosis crónica experimentan episodios recurrentes de fiebre y neumonitis, crisis asmáticas o disnea por enfermedad restrictiva pulmonar. En personas hipersensibilizadas, cuando las larvas circulan por el tejido dérmico y debido a una reacción alérgica, puede aparecer una dermatitis muy urticariante. En la radiografía de tórax suelen apreciarse infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales o focales. El hallazgo de larvas en las heces o, en la estrombiloidosis diseminada, en el esputo (cristales de Charcot-Leyden) o LBA confirma el diagnóstico^(6,7,12). Excepcionalmente el diagnóstico puede hacerse por histología a través de una biopsia intestinal⁽⁷⁾.

Esquistosomiasis

La esquistosomiasis humana es una parasitosis endémica de zonas tropicales y subtropicales de África, América y Asia, que se adquiere por contacto con agua dulce contaminada con especies del tremátodo *Schistosoma* (*haematobium*, *mansoni* y *japonicum*)^(2,12). En España no existe esquistosomiasis como enfermedad autóctona debido a la ausencia de hospedadores intermediarios, aunque cada vez se describen más casos importados⁽⁶⁾. La penetración de la cercaria puede provocar una dermatitis pruriginosa transitoria; a las 3-4 semanas, sobre todo en pacientes no inmunes, se produce una reacción febril con cefalea, artromialgias, hepatoesplenomegalia, diarrea y eosinofilia, con nódulos pulmonares, conocida como síndrome de Katayama^(2,24). Las manifestaciones pulmonares son infrecuentes y, si se presentan, generalmente ocurren temprano como parte de dicho síndrome^(2,11,25).

La infección afecta con más prevalencia a individuos jóvenes; a medida que avanza la edad, disminuye la carga parasitaria individual y aumenta la resistencia a la infección^(5,6,12,23).

En la esquistosomiasis, y más frecuentemente la producida por *S. haematobium*, la enfermedad pulmonar se produce, en la mayo-

ría de las ocasiones, por la presencia de huevos (los adultos son hemáticos) en las arteriolas pulmonares. Allí forman granulomas que originan un cuadro de hipertensión pulmonar y cor pulmonale⁽¹²⁾. El patrón miliar y la hipertensión pulmonar son característicos de la esquistosomosis crónica; esta forma de enfermedad es la consecuencia de la embolización de huevos de esquistosoma, que ocasionan una respuesta inflamatoria granulomatosa y una hipertensión pulmonar secundaria con disnea, dolor torácico sordo y, a veces, datos de insuficiencia cardíaca derecha. En la radiografía de tórax, el patrón más característico es el miliar (simulando una tuberculosis) y además, se aprecian los hallazgos propios de una hipertensión pulmonar⁽⁶⁾. Cuando se produce fibrosis pulmonar, los síntomas más frecuentes son: disnea de esfuerzo, tos y hemoptisis. En la radiografía de tórax se puede apreciar la dilatación de las arterias pulmonares y el aumento del ventrículo derecho, y suelen existir signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha. El diagnóstico en la fase aguda se realiza observando los huevos en la orina o heces, sin embargo, en la fase crónica, es frecuente no encontrar huevos. En estos casos la serología se mantiene positiva^(7,9,12).

El síndrome de Katayama es característico de la esquistosomosis aguda, por lo que aparece de forma más frecuente en viajeros que en inmigrantes. En la anamnesis es habitual constatar el contacto con agua dulce, potencialmente infectada, entre 15 días y 3 meses antes de la aparición de las manifestaciones clínicas. En su forma completa, los pacientes presentan fiebre, cefalea, mialgias generalizadas, dolor en hipocondrio derecho y manifestaciones respiratorias inespecíficas (tos, disnea), que son más frecuentes en la infección por *S. mansoni* que en la producida por *S. haematobium*. En la exploración física, es frecuente detectar una hepatomegalia dolorosa y ocasionalmente, esplenomegalia. Los principales datos complementarios son la eosinofilia (prácticamente constante)

y la presencia de anomalías en la radiografía simple de tórax, que consisten principalmente en infiltrados micronodulares, condensaciones alveolares y engrosamientos de la pared bronquial. Este cuadro clinicoradiológico corresponde a una reacción de hipersensibilidad al helminto en una fase del ciclo biológico en la que no ha comenzado la oviposición, por lo que característicamente los estudios parasitológicos directos (detección de parásitos en heces y de huevos en orina) son negativos⁽⁶⁾.

Filariasis

Las filariosis constituyen la forma más frecuente de nematodosis sanguínea. La afectación pulmonar adopta dos patrones diferentes: por un lado, las filariosis linfáticas (producidas por *W. bancrofti* y *Brugia sp.*), transmitidas por diversos dípteros hematófagos, que ocasionan lesiones pulmonares por la liberación de microfilarias que son secuestradas en el lecho vascular pulmonar^(12,26), y por otro, la infección por *D. immitis* ocasiona lesión pulmonar por embolización de larvas^(3,27,28). Tienen distribución tropical y subtropical y que se caracterizan por ser las hembras vivíparas y parir larvas denominadas microfilarias^(7,9,29). La filariasis se puede manifestar en el pulmón en forma de tres síndromes diferentes: a) filariasis crónica, b) microfilariasis (eosinofilia tropical)^(30,31) y c) dirofilariasis⁽¹²⁾.

La eosinofilia pulmonar tropical es un síndrome bien definido, producido por una reacción de hipersensibilidad a antígenos de filarias linfáticas (*Wuchereria spp.* y *Brugia spp.*)^(30,31). Se observa sobre todo en varones, con edad media entre 20-30 años, y con diferencias raciales importantes (predomina en hindúes). Habitualmente, el cuadro clínico es el característico de un asma grave con mala respuesta al tratamiento convencional. Se transmite por picadura de mosquitos y los vermes adultos se localizan en ganglios y vasos linfático, desde donde liberan microfilarias a sangre, produciendo cuadros febriles con eosinofilia persistente, tos, disnea y sibi-

lancias, que típicamente se presentan por la noche⁽¹²⁾. No aparecen microfilarias en sangre periférica por estar principalmente en los capilares y pequeños vasos de los pulmones. Es el resultado de una hiperreacción a las microfilarias. En la fase aguda, las microfilarias son destruidas produciéndose infiltrados pulmonares transitorios, granulomas y nódulos pulmonares que pueden visualizarse por radiografía^(6,30,31). En la fase crónica aparece fibrosis pulmonar. La hipereosinofilia, la serología positiva y la respuesta a la dietilcarbamacina es la forma habitual de realizar el diagnóstico^(6,7).

Dirofilaria immitis y *D. repens*, filarias de perros y gatos, pueden esporádicamente infectar al hombre. Los pulmones y el corazón son los dos órganos más afectados. Se han descrito nódulos pulmonares (transitorios o persistentes) o la detección de “granulomas”^(26,32), como consecuencia de la muerte del nematodo cuando emigra al pulmón, así como infarto pulmonar como efecto secundario de la presencia de la filaria en la arteria pulmonar. Suelen ser pacientes asintomáticos o con síntomas respiratorios inespecíficos⁽⁶⁾. El diagnóstico es por resección quirúrgica^(7,12).

En España, la dirofilariosis pulmonar se ha descrito como enfermedad autóctona en la provincia de Salamanca, aunque la elevada seroprevalencia en perros de otras zonas de España, como Canarias, hace suponer que esta entidad está infradiagnosticada⁽⁶⁾.

Toxocariasis (*Larva migrans visceral*)

La toxocariosis visceral (larva visceral emigrante) se produce por la ingesta de huevos embrionados presentes en suelos contaminados por heces de perros o gatos infectados. Endémica en Norteamérica, México y Australia, se distribuye por todo el mundo, afectando principalmente a niños con geofagia u onicofagia que viven en contacto con perros y gatos, portadores de las formas adultas del parásito (*T. canis* y *T. cati*)⁽¹²⁾. Los huevos son ingeridos por el ser humano, liberándose las

larvas en el intestino delgado, distribuyéndose posteriormente por vía venosa, hasta que mueren al cabo de varios años ante la incapacidad de alcanzar la forma adulta y no poder completar el ciclo vital. Al morir forman granulomas en hígado, huesos, ojos, corazón, pulmones y SNC^(5,33). La afectación pulmonar puede producir tos, bronquitis, asma, disnea, o incluso neumonía, y en la radiografía de tórax, infiltrados focales o difusos que suelen ser transitorios. En sangre se detecta eosinofilia llamativa y con frecuencia hay hepatoesplenomegalia con hipertransaminasemia e hipergammaglobulinemia⁽⁶⁾. Pueden observarse, además, lesiones cutáneas (prurito y urticaria), articulares (artritis), cardíacas (miocarditis), renales (glomerulonefritis) y alteraciones neurológicas (crisis epilépticas). Suele presentar buena evolución espontánea, con curso benigno y autolimitado. El diagnóstico se basa en la serología ya que la observación de la larva es excepcional^(7,9). No requiere tratamiento⁽¹²⁾. El diagnóstico de casos clínicos en España es anecdótico, sin embargo, la elevada seroprevalencia en los seres humanos en varias zonas de España, debe hacer pensar en la existencia de formas asintomáticas o en un infradiagnóstico de algunas formas clínicas⁽⁶⁾.

Otros helmintos

Ancylostoma duodenale y *Necator americanus*, también conocidos como uncinarias, son las helmintosis con mayor prevalencia mundial⁽³⁴⁾. Sus larvas, cuando pasan por el pulmón, pueden desencadenar un cuadro respiratorio superponible al de la ascariasis, aunque suele ser más benigno por ser de menor tamaño. El diagnóstico se realiza al observar huevos en heces^(7,9,11-13,29).

La infección por uncinarias predomina a diferencia de la ascariosis, en la edad adulta. En nuestro país prácticamente sólo se ha descrito como enfermedad importada^(5,6).

Diagnóstico de helmintosis: depende, inicialmente, de la sospecha clínica basada en los patrones señalados previamente. Tras ella,

TABLA 2. Diagnóstico de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio

Género	Especie	D. directo	D. indirecto
<i>Echinococcus</i>	<i>E. granulosus</i>	Visualización parásito en expectoración*	Comercial
<i>Schistosoma</i>		Visualización de huevos: heces/orina	Comercial
<i>Paragonimus</i>		Visualización de huevos: esputo/heces	Difícil acceso
<i>Ascaris</i>	<i>A. lumbricoides</i>	Visualización de huevos: heces	No
<i>Ancylostoma</i>	<i>A. duodenale</i>	Visualización de huevos: heces	No
<i>Necator</i>	<i>N. americanus</i>	Visualización de huevos: heces	No
<i>Strongyloides</i>		Visualización larvas: heces, esputo, LBA** (técnica de Baermann, Harada-Mori, agar)	Comercial
<i>Wuchereria Brugia</i>	<i>W. bancrofti</i>	Detección microfilarias en sangre (Knott)	Difícil acceso
	<i>B. malayi</i>	<i>In-circuit-test</i> (<i>Wuchereria</i>)	Difícil acceso
	<i>B. timori</i>		
<i>Dirofilaria</i>	<i>D. immitis</i>	No disponible	Difícil acceso
<i>Toxocara</i>	<i>T. canis/T. cati</i>	No disponible	Difícil acceso

*Excepcional en la práctica, sólo ocurre en presencia de vómita. **LBA: Lavado broncoalveolar.
Modificado de 3,6.

TABLA 3. Tratamiento de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio

Género	Especie	Tratamiento
<i>Echinococcus</i>	<i>E. granulosus</i>	Cirugía y/o antiparasitarios (Albendazol ± Praciquantel)
<i>Schistosoma</i>		Fiebre de Katayama: Praciquantel + corticoides Formas crónicas: Praciquantel + sintomático
<i>Paragonimus</i>	<i>P. westermani</i>	Praciquantel/Drenaje pleural
<i>Ascaris</i>	<i>A. lumbricoides</i>	Albendazol
<i>Ancylostoma</i>	<i>A. duodenale</i>	
<i>Necator</i>	<i>N. americanus</i>	
<i>Strongyloides</i>	<i>S. stercoralis</i>	Ivermectina
<i>Wuchereria Brugia</i>	<i>W. bancrofti</i>	Eosinofilia pulmonar tropical:
	<i>B. malayi</i>	dietilcarbamacina/ivermectina + corticoides
	<i>B. timori</i>	
<i>Dirofilaria</i>	<i>D. immitis</i>	No precisa
<i>Toxocara</i>	<i>T. canis/cati</i>	Albendazol

Modificado de 3,6,7,9.

el empleo de otros métodos (Tabla 2), permite el diagnóstico final⁽⁶⁾.

El **tratamiento**⁽⁶⁾ de las helmintosis que afectan al aparato respiratorio se muestra en la Tabla 3.

MANIFESTACIONES PULMONARES PRODUCIDAS POR HONGOS

La mayoría de los hongos habitualmente saprofitos, inofensivos y cosmopolitas, pueden volverse ocasionalmente patógenos cuando se

presentan condiciones favorables en el organismo huésped. Otros hongos, patógenos per se, producen enfermedades en individuos sanos; son hongos de importación, como los dimórficos, procedentes de América, Asia, y África^(12,35).

Histoplasmosis

Descrita por primera vez en 1905 (Panamá), por un médico de la armada de los EE.UU., la histoplasmosis es una micosis adquirida por inhalación, que afecta fundamentalmente a los pulmones. El agente causal, *Histoplasma capsulatum*, es un hongo dimorfo con dos variedades: *H. capsulatum* y *H. duboisii*^(35,36).

El hongo tiene una morfología micélica en la naturaleza y adopta la forma de levadura a la temperatura del cuerpo humano. Esta enfermedad aparece en la zona central de EE.UU. (con una prevalencia e incidencia de 50/106 y 500/103, respectivamente), especialmente en los valles de los ríos Ohio y Mississippi (suelos húmedos y ácidos, donde el microorganismo se considera endémico), Méjico y Puerto Rico^(11,36). También hay casos autóctonos en Alemania, Turquía e Italia⁽²⁾. Entre las micosis endémicas, es la causa más común de hospitalización, cuya mortalidad alcanza el 7,5%⁽³⁷⁾.

El hábitat natural de *Histoplasma spp.* es la tierra con alto contenido en nitrógeno, por lo general derivado de los excrementos de aves y murciélagos, que alteran las características de la tierra y favorecen la esporulación del organismo^(11,35). Numerosos trabajos se asocian con un riesgo laboral⁽³⁵⁾. La mayor exposición a *H. capsulatum* generalmente ocurre con actividades que movilizan gran cantidad de excrementos en áreas cerradas, como gallineros, granjas con excrementos de pollos, excavaciones y construcción en edificios abandonados, lugares donde se acumula la madera, exploradores de cuevas y cortadores de madera, entre otros^(35,36).

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero cuando es sintomática, la enfermedad pulmonar es la manifestación más frecuente⁽¹¹⁾. El pulmón proporciona la puerta de entrada para *H. capsulatum* en la mayoría de

los casos. Las conidias o fragmentos de micelios son inhalados, y si evaden las defensas pulmonares no específicas, causan una bronconeumonía. El espectro clínico de la histoplasmosis aguda varía de acuerdo con la intensidad de la exposición, la presencia de una enfermedad pulmonar subyacente, el estado inmunitario general y la inmunidad específica a *H. capsulatum*. No se transmite de persona a persona^(12,35). La infección^(36,38,39) es asintomática y autolimitada en la mayoría de los casos, especialmente cuando la exposición ha sido de escasa importancia. En caso de exposición intensa, al cabo de 2-4 semanas el paciente presenta fiebre, afectación del estado general, tos no productiva y dolor retroesternal⁽¹¹⁾. En la radiografía de tórax, pueden observarse uno o varios infiltrados de 1-4 cm de diámetro con adenopatías hiliares o mediastínicas ipsilaterales. Ocasionalmente, aparecen múltiples infiltrados o un patrón miliar con insuficiencia respiratoria. Los casos menos graves evolucionan favorablemente y en el curso de 2-4 meses las lesiones desaparecen y/o se calcifican. Eventualmente, las adenopatías calcificadas erosionan con el tiempo la pared bronquial y pueden causar hemoptisis y obstrucción bronquial. Durante la fase aguda de la infección, los ganglios pueden aumentar de volumen, necrosarse y comprimir estructuras del mediastino (mediastinitis granulomatosa). Excepcionalmente la infección se disemina desde el comienzo o por reactivación, varios años después de la infección inicial. Suele tratarse de pacientes con defectos de la inmunidad celular, pero puede ocurrir también sin una causa aparente, especialmente en edades extremas. El cuadro clínico cursa con fiebre, infiltrados pulmonares, hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, afección de la mucosa del tubo digestivo, piel, SNC, médula ósea y glándulas suprarrenales. Los pacientes con bronquitis crónica pueden sufrir una forma de infección de presentación clínica y radiológica similar a la tuberculosis^(35,38). Se han descrito algunas manifestaciones clínicas de probable naturaleza inmune, como pericarditis en

respuesta a la infección de los ganglios mediastínicos y la aparición de artralgiás, artritis y eritema nudoso, que puede llevar a la confusión con una sarcoidosis. La fibrosis mediastínica es una complicación tardía que suele observarse en pacientes de 20-40 años. Se trata de una respuesta cicatricial excesiva, a una infección pasada (no activa), que causa obstrucción de estructuras mediastínicas con mayor frecuencia que la mediastinitis granulomatosa⁽⁵⁸⁾. La mayoría de los pacientes no requiere tratamiento antifúngico, porque la infección se autolimita. En casos de afectación pulmonar extensa, infección diseminada crónica, con insuficiencia respiratoria o mediastinitis granulomatosa, pueden emplearse antifúngicos⁽⁵⁵⁾.

Histoplasmosis primaria aguda

En áreas endémicas, el 90% de los casos son asintomáticos, pero si la exposición es importante pueden desarrollar una enfermedad potencialmente fatal, con una infección pulmonar difusa aguda^(55,56). La mayoría de los pacientes sintomáticos, tras un período de incubación de 3-21 días, experimentan un síndrome que debuta de forma súbita y recuerda a una gripe, una neumonía bacteriana o una tuberculosis, con fiebre, tos, cefaleas, escalofríos, mialgias, anorexia y dolor torácico. Los síntomas se resuelven típicamente sin tratamiento en varias semanas, pero la astenia y el cansancio pueden persistir meses. Algunos pacientes muestran infiltrados recidivantes con eosinofilia, parecidos al síndrome de Löfller. Cuando el inóculo es especialmente importante, los pacientes pueden sufrir un síndrome de dificultad respiratoria del adulto^(55,56). La radiografía de tórax generalmente muestra ensanchamiento hilar con adenopatías hiliares o mediastínicas con infiltrados pulmonares generalmente parcheados o nodulares focales, pero puede ser normal⁽⁵⁶⁾.

Histoplasmosis pulmonar crónica

La enfermedad crónica progresiva es infrecuente y generalmente ocurre en varones mayores de 50 años con enfermedad pulmo-

nar obstructiva crónica. Las manifestaciones clínicas más habituales son: tos, dolor pleurítico, sudoración nocturna, eritema nodoso o multiforme, producción de esputo y hemoptisis intermitente. Los pacientes pueden estar levemente anémicos. Radiológicamente se presenta como infiltrados de los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores en el 90% de los casos, generalmente en zonas de enfisema preexistente, y el 20% desarrolla cavidades pulmonares. El 50% de los pacientes que no sufren complicaciones por formación de cavidades en los pulmones, evolucionan hasta la curación de las lesiones después de una fibrosis progresiva en la zona en un período de 2 a 6 meses. La evolución puede ser fatal (en general, debido a cor pulmonale, neumonía bacteriana e insuficiencia respiratoria). En el pulmón y en el bazo pueden observarse granulomas calcificados. Las adenopatías hiliares o la fibrosis mediastínica focal o difusa comprimen a veces las estructuras centrales (vía aérea, arterias, venas y esófago)^(55,56).

Histoplasmosis mediastínica crónica

La extensión de la infección a los ganglios linfáticos paratraqueales, hiliares y subcarinales causa agrandamiento de los ganglios, necrosis caseificante y perilinfadenitis. La resolución de la linfadenitis avanza a proliferación fibroblástica. En raras ocasiones se produce una fibrosis progresiva que invade las estructuras mediastínicas. La mediastinitis fibrosante es una rara complicación lentamente progresiva de la histoplasmosis pulmonar, y cuando es bilateral el cuadro a menudo es fatal^(55,56).

Histoplasmosis

Consiste en grandes lesiones pulmonares que se resuelven hasta convertirse en un nódulo residual (1-4 cm), generalmente en las regiones subpleurales. Puede tener un foco de calcificación (lesión en "blanco" característica), o esta ser difusa. Son típicamente asintomáticas y pueden identificarse de forma accidental en una radiografía de tórax^(55,56).

Para el diagnóstico de histoplasmosis se pueden usar técnicas de tinción histopatológica, cultivos, detección de antígenos y tests serológicos específicos⁽⁴⁰⁾. Los hallazgos morfológicos en biopsias incluyen granulomas (en la mayoría de los casos), agregados linfohistiocitarios e infiltrados difusos de células mononucleares. En las muestras titulares puede reconocerse el hongo con técnica de plata o ácido periódico de Schiff (PAS). Los cultivos son más útiles en pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica. La tinción con Giemsa del esputo o de extendidos de médula ósea puede aportar el diagnóstico cuando la carga de hongos es grande, algo poco frecuente en los pacientes inmunocompetentes. Los esputos seriados o cultivos de LBA son positivos en el 60-85 % de los casos. Por el contrario, la sensibilidad de los cultivos respiratorios es mucho menor en la enfermedad localizada o enfermedad difusa aguda (15 y 40 %, respectivamente)⁽⁴⁰⁾. Además de la baja sensibilidad de los cultivos, el crecimiento de las especies de *Histoplasma* es lento. La detección de antígeno de *Histoplasma* mediante ensayo de inmunoenzima en orina, sangre o LBA de pacientes infectados, proporciona un rápido diagnóstico y es particularmente útil en el paciente severamente enfermo^(35,40). Los test serológicos son útiles en el paciente con una presentación clínica consistente y riesgo epidemiológico. Son positivos en el 90 % de pacientes sintomáticos con histoplasmosis aguda⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, se requieren 4-8 semanas para desarrollar anticuerpos tras la infección aguda.

El tratamiento antifúngico es innecesario en la mayoría de los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda leve a moderada, pues el curso de la enfermedad es benigno y auto-limitado en inmunocompetentes^(35,36). No obstante, cuando los síntomas persisten más de cuatro semanas, existe exposición a un gran inóculo del hongo y en inmunosuprimidos, generalmente se requieren antifúngicos⁽³⁶⁾.

Blastomicosis

Es una infección piogranulomatosa sistémica que surge tras la inhalación de la conidia

de *Blastomyces dermatitidis*, hongo dimórfico que crece en materia orgánica en descomposición presente en el suelo, en áreas geográficas que coinciden en buena parte con las zonas de endemicidad de la histoplasmosis⁽³⁸⁾. Sus esporas se transportan en el aire y se inhalan antes de convertirse en levaduras en el pulmón. La infección puede ser esporádica o epidémica y ocurre más frecuentemente en regiones geográficas definidas de América del Norte (básicamente en las mismas zonas que la histoplasmosis), provincias de Canadá que bordean los grandes lagos, Méjico, Oriente Medio, África e India⁽⁴¹⁾. El período de incubación varía entre 3 semanas y 3 meses, y en la mayoría de los casos la infección es asintomática^(38,41). La infección inicial resulta de la inhalación de la conidia a los pulmones, aunque la blastomicosis primaria cutánea se ha notificado tras mordeduras de perros y por inoculación accidental en laboratorios o durante autopsias. El patrón histopatológico depende del tipo de respuesta inflamatoria (piogénica o granulomatosa) y puede recordar a la infección bacteriana, sarcoidosis o infecciones micobacterianas. Después de multiplicarse en los pulmones, las levaduras se diseminan hacia la piel, los huesos, el encéfalo, los ganglios linfáticos u otros órganos, originando síntomas extrapulmonares muchos años después de la infección inicial^(35,38,41).

El espectro clínico de la blastomicosis es variado según cada país, incluyendo infección asintomática, cuadro pseudogripal, neumonía aguda o crónica, y enfermedad extrapulmonar. La aparición de adenopatías hiliares o mediastínicas y el desarrollo de derrame pleural son poco frecuentes⁽³⁸⁾. Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de la tuberculosis, otras infecciones fúngicas y del cáncer. Las alteraciones radiológicas son inespecíficas e incluyen cavidades, infiltrados alveolares con broncograma aéreo, densidades redondeadas, masas perihiliares, patrones miliares e infiltrados intersticiales fibronodulares^(35,41). Los infiltrados pulmonares difusos asociados con SDRA ocurren de forma infrecuente, pero están

asociados a elevada mortalidad⁽⁴²⁾. La exploración física puede mostrar un eritema nodoso o datos de consolidación pulmonar, aunque puede ser normal. Los casos más graves de infección por *B. dermatitidis* pueden cursar con SDRA, incluso en pacientes inmunocompetentes. Los pacientes con blastomicosis cutánea suelen referir antes un cuadro pulmonar autolimitado^(35,41). El diagnóstico definitivo requiere el crecimiento de *B. dermatitidis* de una muestra clínica. Con tratamiento adecuado, la curación supera el 85% de los casos y la mortalidad es menor al 10%⁽⁴¹⁾. La mayoría de los pacientes que fallecen se atribuyen a la blastomicosis asociada a infiltrados difusos pulmonares y fracaso respiratorio⁽⁴¹⁾. Se ha documentado la curación espontánea de la infección aguda⁽⁴³⁾.

Coccidioomicosis

Producida por *Coccidioides immitis*, hongo que crece en la tierra del desierto de los estados fronterizos entre EE.UU. y Méjico, y en zonas de América Central y Sudamérica^(11,12). La inhalación de las esporas transportadas por el aire, tras un período de incubación de 10-16 días, produce una infección asintomática en más del 50% de los casos^(38,44) y tanto si la exposición primaria es o no reconocida, la mayoría son autolimitadas. La edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes, la inmunodepresión celular y el segundo y tercer trimestre del embarazo son factores de riesgo de desarrollo de enfermedad sintomática⁽³⁸⁾. Los pacientes con coccidioomicosis presentan fiebre, pérdida de peso, artralgias, cefalea, además de tos, dolor pleurítico, disnea e incluso hemoptisis (asociada a zonas de necrosis con cavitación)^(35,44).

La neumonía, de presentación aguda o subaguda, cursa a menudo con la aparición de adenopatías hiliares o mediastínicas y con menor frecuencia con derrame pleural. Es una causa frecuente de eosinofilia pulmonar (ver Tabla 4). La exploración física puede ser normal o tener exantema macular, eritema nodoso o multiforme, roncus, sibilancias o signos

TABLA 4. Infecciones causantes de eosinofilia pulmonar

- Paragonimiasis
- Esquistosomiasis
- Síndrome deLoeffler (nematodos gastrointestinales):
 - Estrongiloides
 - Ascaris
 - Hookworm, necátor y *Ancylostoma duodenalis*
- Filaria (eosinofilia tropical)
- Coccidioomicosis

Modificado de 11.

de consolidación y/o derrame pleural. La radiografía de tórax muestra inicialmente una o varias zonas de consolidación, que pueden cavitarse y también pueden existir adenopatías hiliares. Las cavidades y/o los nódulos calcificados pueden persistir toda la vida. Algunos pacientes desarrollan una coccidioomicosis primaria progresiva, entidad en la que los infiltrados y las adenopatías progresan al tiempo que la fiebre, la tos y la pérdida de peso. Varios meses después de la infección primaria pulmonar, se desarrollan los síntomas de la coccidioomicosis diseminada, con afectación de la piel, las articulaciones, los huesos, el sistema genitourinario y las meninges (más frecuente en inmunosuprimidos)⁽⁴⁴⁾. Las manifestaciones clínicas de las metástasis pueden aparecer cuando la infección pulmonar inicial se ha resuelto⁽³⁸⁾. Tras el episodio agudo, pueden quedar como secuelas nódulos o cavidades de paredes delgadas, generalmente únicas y menores de 5 cm; la mayoría se cierran espontáneamente, aunque pueden infectarse, causar hemoptisis, albergar un micetoma (por el mismo *C. immitis* o por *Aspergillus*) o abrirse a la pleura y originar una fistula bronco-pleural con pnoneumotórax⁽³⁸⁾.

El diagnóstico se realiza con serología o pruebas cutáneas⁽⁴⁴⁾. El diagnóstico directo se basa en el estudio microscópico del esputo

tras la digestión con hidróxido de potasio o teñido con Papanicolau, mediante estudio histopatológico de las biopsias titulares teñidas con plata o mediante cultivo, que crece en cinco días, pero que plantea el riesgo de inhalación para el personal de laboratorio. La mayoría de los pacientes no precisa tratamiento⁽⁴⁴⁾. Hay tres manifestaciones pulmonares persistentes: nódulos pulmonares, cavidades coccidioides y neumonía difusa reticulonodular.

Nódulos pulmonares residuales

En aproximadamente el 4% de los pacientes, los infiltrados provocados por la neumonía primaria, no se resuelven completamente y pueden persistir durante meses o años tras la desaparición de los síntomas. Esas lesiones pueden medir varios centímetros de diámetro, son a menudo solitarias y están frecuentemente localizadas en la periferia del pulmón, incluso contactando con la pleura^(35,44). Son indistinguibles de un proceso maligno.

Cavidades coccidioides

Ocurre en un 2-8% de las infecciones coccidioides en adultos⁽³⁵⁾. La mitad de esas cavidades se resuelven en los primeros dos años. En ausencia de síntomas no está indicado tratamiento alguno. Ocasionalmente puede desencadenar dolor pleurítico o hemoptisis, síntomas que mejoran con tratamiento antifúngico (fluconazol o itraconazol)⁽⁴⁴⁾. Cuando una cavidad, por su frecuente proximidad a la pleura, se rompe, puede formarse una fístula broncopleural⁽⁴⁴⁾.

Neumonía coccidioides difusa reticulonodular

Resulta de la funguemia que origina múltiples émbolos pulmonares, y generalmente ocurre en pacientes con déficit inmunitarios. De forma ocasional, este cuadro puede ocurrir en huéspedes normales tras la exposición inhalada a una alta densidad de esporas fúngicas, como sucedió en una epidemia de coccidioidomycosis entre estudiantes de arqueología en el norte de California⁽⁴⁵⁾.

Paracoccidioidomycosis

Infección producida por *Paracoccidioides brasiliensis*, hongo endémico en regiones subtropicales húmedas de América Latina⁽²⁾. Más frecuente en varones^(38,46). Cursa como una neumonía aguda con adenopatías hiliares y generalmente, autolimitada. En jóvenes y en inmunodeprimidos, la infección puede diseminarse por vía hematógena ocasionando leucocitosis con eosinofilia, fiebre, adenopatías que pueden fistulizar a piel, úlceras cutáneas, hepatoesplenomegalia y osteomielitis. En adultos puede existir afectación pulmonar crónica en lóbulos inferiores, úlceras en la mucosa orofaríngea y laríngea y afectación suprarrenal. La curación de las lesiones suele originar fibrosis^(2,38).

Candidiasis

Producida por *Candida albicans*, hongo levaduriforme endógeno, de distribución mundial, saprofito habitual de la piel y del tubo digestivo, desde donde se puede extender a bronquios y parénquima pulmonar, favorecida por factores extrínsecos debidos al entorno (colectividades, niños prematuros) y sobre todo a antibioterapia asociada o no a los corticosteroides e inmunosupresión celular. Otras especies: *C. tropicalis*, *pseudotropicalis*, *krusei* o *parapsilosis*, son potencialmente patógenas, pero la afectación broncopulmonar es rara⁽¹²⁾.

Puede dar diversas manifestaciones clínicas: candidiasis crónica bronquial sin muguet oral, candidiasis crónica en forma de muguet bronquial, con placas en tráquea y grandes bronquios. La infección del parénquima pulmonar puede producirse, junto con la de otros órganos, en el curso de una diseminación hematógena procedente de un catéter u otro foco, o por aspiración de secreciones de las vías respiratorias altas. Sin embargo, esta última posibilidad es rara vez causa de neumonía. La presentación clínica y la imagen radiológica de la neumonía por *Candida* son inespecíficas. El hallazgo de *Candida* en cultivos de secreciones de vías respiratorias bajas, incluso en muestras obtenidas con un catéter de doble luz o mediante LBA no deben conside-

rarse diagnósticas de infección invasora, pues generalmente indica contaminación del broncoscopio a su paso por la orofaringe o colonización asintomática de las vías bajas. El diagnóstico sólo puede establecerse con seguridad mediante el examen histopatológico de una biopsia⁽⁵⁸⁾. Tratamiento: antifúngicos.

Mucormicosis

El mucor es un hongo patógeno de distribución mundial que produce hifas no septadas. La vía de entrada de la infección pulmonar es la inhalatoria. Son infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos. No existe diseminación interhumana. Situaciones como la cetoacidosis diabética, leucemia y linfomas, favorecen la germinación de las esporas y por lo tanto, la infección mucoral. Suele provocar fiebre, hemoptisis, escalofríos y dolor pleurítico. La radiología muestra un infiltrado pulmonar progresivo hacia la nodulación que se cavita. Tiene una tasa de mortalidad cercana al 80%. El diagnóstico consiste en la demostración histológica de hifas no septadas de pared gruesa en secreciones bronquiales o tejidos. Se trata con antifúngicos y a veces cirugía de exéresis⁽¹²⁾. La afectación pulmonar se observa en pacientes con leucemia o linfoma y neutropenia profunda asociada al tratamiento quimioterápico, que además reciben corticoides. Las hifas invaden los vasos y los planos tisulares, y la infección puede extenderse a la pared torácica, al pericardio o al diafragma, erosionar la pared de la tráquea o de los bronquios o diseminarse por vía hematogena. El diagnóstico se establece por la observación directa y cultivo en biopsias.

Criptococosis

El *Cryptococcus neoformans*, levadura encapsulada, de distribución mundial, es el agente productor de una micosis de evolución habitualmente mortal. Es una de las más importantes micosis oportunistas, afectando a sujetos con defectos innatos o adquiridos de la inmunidad celular, síndromes malignos linfoproliferativos, tratamiento inmunosupresor

y SIDA⁽¹²⁾. El 90% de casos de criptococosis se deben a *C. neoformans* y se observan en adultos. Su hábitat natural es el suelo contaminado por excrementos de aves (palomas), que son el reservorio habitual del hongo⁽⁵⁸⁾. De distribución universal en sus cuatro serotipos, A, B, C y D, son los A y D los más difundidos y los patógenos en Europa. No hay pruebas de transmisión interhumana. La puerta de entrada pulmonar es inhalatoria. La infección criptocócica es relativamente frecuente en colombófilos y personal de laboratorio, pero no desarrollan la enfermedad. Sólo en los casos con severa depresión de la inmunidad celular, la infección pulmonar es el origen de la diseminación hematogena con particular tropismo al SNC, piel y huesos⁽¹²⁾.

La infección criptocócica puede conducir a 1) nódulo fibrótico subpleural de aproximadamente 1 cm, 2) "torulomas" o lesiones granulomatosas grandes de hasta 6 cm o más, que pueden sufrir necrosis central y cavitación, 3) diseminación miliar por ambos pulmones. Hay gran variabilidad de manifestaciones clínicas: en el pulmón, la lesión más frecuente es la aparición de uno o varios nódulos de base pleural y tamaño variable. Con menor frecuencia se observan imágenes de condensación alveolar con adenopatías hiliares o mediastínicas o se produce afectación difusa pulmonar con patrón radiológico reticulonodular o miliar⁽⁵⁸⁾. El paciente puede estar asintomático o presentar fiebre y tos de intensidad moderada. Cuando existen síntomas pueden ser agudos o subagudos, con tos, expectoración (a veces hemática), malestar torácico y fiebre. Se puede asociar con meningoencefalitis y afectación cutánea⁽¹²⁾.

El diagnóstico es por identificación del hongo en los líquidos corporales o en los tejidos. Búsqueda del antígeno criptocócico: polisacárido capsular, en los líquidos biológicos (LBA, LCR, suero, orina), con prueba de aglutinación en látex con título igual o superior a 1/8^(12,58). En inmunocompetentes, la criptococosis pulmonar no suele requerir tratamiento. La cirugía de resección únicamente está indi-

cada en la enfermedad localizada con intolerancia al tratamiento médico y/o recaída tras el mismo.

MANIFESTACIONES PULMONARES PRODUCIDAS POR PROTOZOOS

Son pocos los protozoos que producen enfermedad pulmonar y, cuando esto ocurre, suele ser como consecuencia de una infección diseminada y no porque el pulmón sea su hábitat natural (ver Tabla 5)⁽⁹⁾.

Toxoplasmosis

Enfermedad producida por *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular de distribución mundial, cuyo huésped definitivo es el gato. Probablemente es el agente más frecuente de infección protozoaria en el hombre. La infección se adquiere por consumo de carne cruda o poco cocida de alguno de los animales infectados, directamente por ingesta de ooquistes eliminados por las heces de los gatos, o indirectamente a través de fómites, agua o alimentos contaminados por los ooquistes⁽⁴⁷⁾.

La toxoplasmosis solo reviste importancia clínica en su forma congénita o si afecta a individuos inmunocomprometidos⁽¹²⁾. La primoinfección suele ser asintomática o dar un cuadro leve y autolimitado de linfadenopatía y/o mononucleosis sanguínea, que puede ir acompañado de fiebre y exantema. La afectación pulmonar en la toxoplasmosis en el adulto sano inmunocompetente es prácticamente inexistente⁽⁴⁷⁾. En inmunocomprometidos⁽⁴⁸⁾ se suponen secundarias a reactivaciones de una infección latente y son poco frecuentes, observándose fundamentalmente en SIDA con CD4 inferiores a 100/mm³, y en trasplante de médula ósea. En trasplantes de órganos sólidos esta localización es menos frecuente y ocurre en receptores seronegativos a partir del órgano de un donante seropositivo.

Los síntomas son poco específicos y puede aparecer tos no productiva, disnea y fiebre. Se han descrito casos de derrame pleural y neumotórax. En cuadros severos, puede observarse una neumonía necrotizante. En estos

casos la mortalidad es superior al 90%, en ausencia de tratamiento⁽⁴⁷⁾. Para el diagnóstico, la radiología es inespecífica (normal, neumonía bilateral difusa y/o adenopatías bilaterales o micromódulos). El diagnóstico etiológico se confirma al identificar el parásito en la muestra clínica o tras cultivo celular. También puede detectarse el ADN de toxoplasma por técnicas de amplificación (PCR). Hoy en día es la técnica de mayor sensibilidad diagnóstica. La muestra que ofrece mayor rendimiento es el LBA. La serología es positiva, pero la persistencia de anticuerpos IgG de por vida no permite diferenciar una infección actual de una latente; además las reactivaciones suelen cursar en ausencia de IgM⁽⁴⁷⁾.

Amebiasis

Enfermedad causada por *Entamoeba histolytica*, parásito intestinal con capacidad invasiva, por lo que puede diseminarse y originar manifestaciones extraintestinales. El reservorio es humano y la transmisión es feco-oral directa o a través del agua, alimentos o fómites contaminados. Es posible la transmisión sexual, especialmente entre los homosexuales masculinos. Las personas con mayor riesgo son las que viven en zonas endémicas deprimidas y las que viajan a estos países. El período de incubación es de 7 días, pero puede ser de semanas o meses. Habitualmente, se manifiesta por síntomas intestinales inespecíficos y molestias en hipocondrio derecho. En algunos casos, la disentería tiende a cronificarse. La localización extraintestinal más frecuente es la hepática, seguida de la pulmonar, pericárdica y cerebral⁽⁴⁷⁾. La afectación pulmonar se produce en el 15% de los pacientes con amebiasis hepática⁽¹²⁾. Es rara la aparición de un absceso primario por migración directa del parásito; la vía habitual de la infección pleuropulmonar es la extensión a partir de un absceso hepático o subdiafragmático. La clínica consiste en dolor pleurítico y tos con expectoración marronácea espesa, de aspecto achocolatado (pasta de anchoa), cuando existe una fístula hepatobronquial. El empiema es la prin-

TABLA 5. Infecciones producidas por protozoos

Protozoos	Distribución	Grupo de riesgo	Afectación	Tratamiento
<i>Entamoeba histolytica</i>	Tropical/Subtrop.	Estancia zonas endémicas	Absceso pulmonar	Metronidazol o Tinidazol u Ornidazol
<i>Leishmania infantum</i>	Mediterráneo, Africa, Asia	Inmunodeprimido	Neumonía	Glucantime o Pentostam o Anfotericina B liposómica
<i>Toxoplasma gondii</i>	Universal	Inmunodeprimido Inf. congénita	Neumonía	Pirimetamina/Sulfadiazina
<i>Plasmodium</i>	Regiones tropicales y subtrop. de África, Asia, América y Oceanía	Estancia en zonas endémicas	Paludismo pulmonar Distress respiratorio Bronquitis Neumonitis	Dp: especie / resistencias
<i>Cryptosporidium</i>	Universal	Inmunodeprimido	Infección respiratoria	Nitazoxanida

Modificado de 7, 50.

principal complicación, y se observa en tercio de los abscesos pulmonares. Las pruebas de imagen son básicas para las localizaciones extraintestinales, pueden mostrar derrame pleural, absceso en lóbulo inferior o consolidación pulmonar. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es la identificación de los quistes en el esputo o líquido pleural. El aspecto de «pasta de anchoa» del aspirado del absceso es bastante orientativo, pero sólo se aconseja drenar si es mayor de 6 cm de diámetro, por el riesgo de rotura. La serología es útil en localizaciones extraintestinales. Los anticuerpos se detectan a partir de la primera semana del inicio de la enfermedad invasiva y pueden persistir 10 años. En zonas endémicas, la serología, en persona con antecedentes de amebiasis, no permite diferenciar una infección actual de una pasada⁽⁴⁷⁾.

Criptosporidiosis

Enfermedad producida por *Cryptosporidium*, protozoo presente en aguas y vegetales contaminados que se ingieren crudos. El contagio interhumano directo es frecuente. El reservorio es animal, por lo que se considera una zoonosis y, aunque hay varias

especies capaces de infectar al hombre, *C. parvum* y *C. meleagridis* son las más frecuentes. La infección en pacientes inmunocompetentes es asintomática o cursa como una enteritis autolimitada. Es más frecuente en niños de corta edad que conviven en guarderías. En inmunodeprimidos la clínica es más severa y la diarrea acuosa tiende a cronicarse. Las localizaciones extraintestinales se han descrito cuando los CD4 son inferiores a 200/mm³, fundamentalmente colangitis, pancreatitis y tracto respiratorio. A nivel pulmonar, los síntomas son inespecíficos: sibilancias, disnea, ronquera, tos, laringotraqueitis y sinusitis. El diagnóstico definitivo se realiza por visualización de quistes en esputo, cepillado o LBA. La detección de antígeno por inmunofluorescencia es una buena alternativa⁽⁴⁷⁾.

Leishmaniosis

La leishmaniosis visceral⁽⁴⁰⁾ producida por *Leishmania infantum* puede, en los pacientes con SIDA, diseminarse y afectar diversos órganos, aparte del bazo, hígado y médula ósea, siendo el pulmón uno de ellos. Es una localización poco frecuente, pero si ocurre, cursa

como una neumonitis más o menos severa. El diagnóstico se confirma por la visualización de leishmanias en LBA. Como la rentabilidad es baja, la presencia de leishmanias en un aspirado o biopsia medular de un paciente inmunodeprimido con clínica respiratoria, sin otra etiología infecciosa, es muy sugerente.

Malaria

La malaria severa, especialmente la producida por *Plasmodium falciparum* y en menor grado por *P. vivax*, puede producir SDRA. Se observa fundamentalmente en niños africanos y parece ser que la acidosis metabólica es la principal causa de los síntomas respiratorios, aunque también puede contribuir la bronquitis o neumonitis ocasionadas por el secuestro de los hematíes parasitados (obstrucción microvascular) y la elevada respuesta inflamatoria pulmonar (actividad fagocítica). La tos es el principal síntoma, aunque también se observan obstrucción bronquial, isquemia y edema pulmonar. Otras veces es el paludismo crónico, malaria hiperreactiva, el que ocasiona problemas respiratorios como consecuencia de la esplenomegalia y la anemia⁽⁴⁹⁾. La visualización de *P. falciparum* o *P. vivax* en sangre periférica permite el diagnóstico etiológico, aunque también es posible realizar técnicas de detección de antígeno en sangre o, en parasitemias muy bajas, técnicas de PCR⁽⁴⁷⁾.

Microsporidiasis

Los *Mycrosporidium* son parásitos de animales de distribución universal, que pueden producir una infección oportunista en el hombre. *Enterocytozoon bienuesi*, *Encephalitozoon intestinales* y *E. cuniculi*, son las especies de mayor prevalencia humana y, aunque suelen dar cuadros intestinales, en el paciente con SIDA pueden afectar a las vías respiratorias (sinusitis, rinitis, bronquitis o neumonía). El hallazgo de esporas en muestras respiratorias confirma el diagnóstico. Debido a su pequeño tamaño se emplean tinciones especiales (trícromica de Gomori modificada o tinciones fluo-

rescentes-Uvitex 2B/calcoflúor) para visualizarlos⁽⁴⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, Keystone JS, Pandey P, Cetron MS, for the GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travellers. *N Engl J Med*. 2006;354:119-30.
2. Rojo Marcos G, Cuadros González J, Arranz Caso A. Enfermedades infecciosas importadas en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:540-50.
3. Pérez Arellano JL, Andrade MA. Helmintos y aparato respiratorio. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(2): 81-91.
4. Pérez Arellano JL, Carranza C. Infecciones respiratorias importadas: nuevos retos y amenazas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(7):289-91.
5. Bada JL. Normas sanitarias para viajeros a países tropicales. Bellaterra: Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona; 1993.
6. Pérez Arellano JL, Hernández Cabrera M. Parasitosis pulmonares. En: Álvarez-Sala Walther JL, Casán Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V (eds). *Neumología Clínica*. Madrid: Elsevier España, S.L.; 2010. p. 358-366.
7. Muñoz Batet C, Sánchez-Reus F. Infecciones pulmonares importadas: infecciones producidas por parásitos. *Medicina Respiratoria*. 2009;3(2):41-50.
8. Parasites and Health. En: Laboratory identification of parasites of public health concern: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>.
9. Muñoz Batet C. Parasitosis. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J (eds). *Medicina Respiratoria*. 2ª ed. SEPAR. Madrid: Aula Médica ediciones; 2006. p. 937-49.
10. Ashford RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Inter J Parasitol*. 2000;30:1269-81.
11. Gluckman SJ. Acute respiratory infections in a recently arrived traveler to your part of the world. *Chest*. 2008;134:163-71.
12. Cubillo JM, Ruiz de Oña JM. Infecciones pulmonares por hongos, parásitos y protozoos. En: Fernández Fau L, Caminero Luna JA (eds). *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*, vol. 2. Madrid: Editores Médicos, S.A.; 1998. p. 1421-37.

13. Pérez M, Folqué E. Hidatidosis pulmonar. En: Fernández Fau L, Caminero Luna JA (eds). *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. vol 2. Madrid: Editores Médicos, S.L.; 1998.
14. Bourée P. Hydatidosis: dynamics of transmission. *World J Surg*. 2001;25:4-9.
15. Romig T. Epidemiology of echinococcosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;338:209-17.
16. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet*. 2003;362:1295-304.
17. Burgos R, Varela A, Castedo E. Pulmonary hydatidosis: surgical treatment and follow-up of 240 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:628-34.
18. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, Ferreiros J, Pedrosa CS. Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. *Radiographics*. 2000;20:795-817.
19. Schantz PM. Echinococcosis. En: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds). *Tropical Infectious Diseases. Principles, pathogens and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p. 1005-25.
20. Gottstein B, Reichen J. Hydatid lung disease echinococcosis/hydatidosis. *Clin Chest Med*. 2002;23:397-408.
21. Ramos G, Orduña A, García-Yuste M. Hydatid cyst of the lung: diagnosis and treatment. *World J Surg*. 2001;25:46-57.
22. Martín Sánchez AM, Hernández Cabrera M, Pérez Arellano JL. Parasitosis intestinales en población inmigrante subsahariana asintomática. Gran Canaria 2000. *Rev Clin Esp*. 2004;204:14-7.
23. Fenwick A, Savioli L, Engels D, Roberts Bergquist N, Todd MH. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. *Trends Parasitol* 2003;19: 509-15.
24. Bou A, Gascón J, Valls M, Corachan M. Fiebre de Katayama en turistas españoles: análisis de 25 casos. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:721-5.
25. Ross AG, Vockers D, Olds GR. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:218-224.
26. Melrose WD. Lymphatic filariasis: new insights into an old disease. *Int J Parasitol*. 2002;32:947-60.
27. Muro A, Genchi C, Cordero M, Simón F. Human dirofilariasis in the European Union. *Trends Parasitol*. 1999;15:386-9.
28. Echeverri A, Long R, Check W, Burnett C. Pulmonary dirofilariasis. *Ann Thoracic Surg*. 1999;67:201-2.
29. Shah MK. Human pulmonary dirofilariasis: review of the literature. *South Med J*. 1999;92: 276-279.
30. Boggild AK, Keystone JS, Kain KC. Tropical pulmonary eosinophilia: a case series in a setting of nonendemicity. *Clin Infect Dis*. 2004;39: 1123-8.
31. Ong RK, Doyle RL. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest*. 1998;113:1673-79.
32. Cordero M, Muro A, Simón F, Tapia JI, Espinoza E. Are transient pulmonary solitary nodules a common event in human dirofilariasis? *Clin Investig*. 1992;70:437-40.
33. Espinosa Saavedra E, Pérez Arellano JL, Sánchez Martín MM, Muro Álvarez A. Parasitos de interés en nuestro medio: aspectos actuales de la toxocariosis humana. *Med Integr*. 2000;36: 387-95.
34. Hotez PJ, Brooker S, Bethony LM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. *N Engl J Med*. 2004;351:799-807.
35. Rajas Naranjo O, Aspa Marco J, Rodríguez de Castro F. Infecciones Pulmonares. En: Juretschke Moragues MA, Rodríguez Hermosa JL. *Enfermedades ocupacionales. Monografías Neumomadrid*. Vol. XIII. Madrid, Ergon, 2008. p. 131-57.
36. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):807-25.
37. Chu JH, Feudtner C, Heydon K, Walsh TJ, Zaoutis TE. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):822-5.
38. Mensa Pueyo J. Micosis. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J (eds). *Medicina Respiratoria*. 2ª ed. SEPAR. Madrid: Aula Médica, S.L.; 2006. p. 925-935.
39. Cano M, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect*. 2001;16:109-118.
40. Wheat LJ. Improvements in diagnosis of histoplasmosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6(11): 1207-21.
41. Chapman SW, Bradsher RW, Jr., Campbell GD, Jr., Pappas PG, Kauffman CA. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. *Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis*. 2000;30(4):679-83.

42. Meyer KC, McManus EJ, Maki DG. Overwhelming pulmonary blastomycosis associated with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993;329(17):1231-6.
43. Sarosi GA, Davies SF, Phillips JR. Self-limited blastomycosis: a report of 39 cases. *Semin Respr Infect.* 1986;1(1):40-4.
44. Galgiani J, Ampel N, Catanzaro A. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:658-61.
45. Werner SB, Pappagianis D, Heindl I, Mickel A. An epidemic of coccidioidomycosis among archeology students in northern California. *N Engl J Med.* 1972;286(10):507-12.
46. Restrepo A. Paracoccidioidomycosis. En: *Dis-mukes WE, Pappas PG, Sobel JD. Clinical mycology.* New York: Oxford University Press; 2003.
47. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases.* 5ª ed. USA: Churchill Livingstone; 2000.
48. Carne B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guinea. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11): 4037-44.
49. Anstey NM, Jacups SP. Pulmonary manifestations of uncomplicated falciparum and vivax malaria: cough, small airways obstruction, impaired gas transfer, and increased pulmonary phagocytic activity. *J Infect Dis.* 2002; 185:1326-34.
50. <http://www.cdc.gov/travel/diseases.htm>.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS, INMUNOSUPRESIÓN Y PULMÓN

Cristina López García-Gallo, Christian García Fadul, Rosalía Laporta Hernandez

AFECTACIÓN PULMONAR EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Entre un 40 y un 60 % de los pacientes con enfermedades hematológicas presentan complicaciones de origen pulmonar lo que aumenta la morbi-mortalidad.

En este apartado trataremos las diferentes complicaciones de origen pulmonar en los pacientes hematológicos.

Alteraciones de la hemoglobina

Las hemoglobinopatías son un grupo heterogéneo de alteraciones hereditarias de la hemoglobina que se caracterizan por una disminución o defecto en la síntesis de la cadena globina y como resultado producen anemia hemolítica crónica^(1,2).

La patología pulmonar descrita con mayor frecuencia es la hipertensión pulmonar y el síndrome torácico agudo.

Hipertensión pulmonar

Se han descrito en la literatura casos individuales de asociación entre los diferentes tipos de anemias hemolíticas e hipertensión pulmonar (esferocitosis hereditaria, déficit de la piruvato kinasa, variantes de hemoglobinas inestables, hemoglobinuria paroxística nocturna y anemias hemolíticas microangiopáticas). Sin embargo, las patologías donde más se ha estudiado esta asociación son las talasemias y la drepanocitosis^(2,3).

Se cree que la hemólisis juega el papel principal en el desarrollo de la hipertensión pulmonar en las hemoglobinopatías. Se ha demostrado que la hemólisis de forma crónica disminuye los niveles de óxido nítrico (NO), el catabolismo de la arginina e inhibe la síntesis

de NO como también promueve la activación plaquetaria y aumenta la liberación de la endotelina-1. Todos estos eventos llevan a la alteración vascular que se caracteriza por disfunción endotelial, aumento del tono vascular y fenómenos de inflamación e hipercoagulabilidad^(2,3).

Los pacientes con alteración de la hemoglobina e hipertensión pulmonar pueden estar asintomáticos o presentar síntomas leves que muchas veces se atribuyen de forma errónea al estado de anemia crónica, por lo que siempre se debe descartar la existencia de hipertensión pulmonar⁽³⁾.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar se basa en las transfusiones periódicas, la arginina oral y la hidroxuurea, ya que esta última aumenta la producción de hemoglobina fetal y disminuye la hemólisis. El oxígeno, los diuréticos, los anticoagulantes orales y la digital se pueden utilizar en algunos casos. Los vasodilatadores pueden ser utilizados tras la realización de un cateterismo derecho y un test vasodilatador.

Síndrome torácico agudo

Este síndrome es más frecuente en los pacientes con drepanocitosis, donde se ha descrito entre un 13 % y un 45 % de los casos. Se caracteriza por un infiltrado alveolointersticial de nueva aparición en la radiografía de tórax, acompañado de dolor torácico, fiebre, tos y sibilancias⁽²⁾. El origen del trastorno suele encontrarse en un episodio de infección o de oclusión vascular. Dentro de las infecciones la más frecuente es la neumonía atípica que se asocia a un 30 % de los casos. Otro factor desencadenante es el embolismo graso que ocu-

re en un 9 % de los casos. El embolismo graso se caracteriza por dolor óseo y caída de la tasa de hemoglobina y de las plaquetas. En los enfermos que se realiza un lavado broncoalveolar pueden encontrarse macrófagos cargados de lípidos en el líquido del lavado⁽⁴⁾.

Neoplasias hematológicas

Síndromes mieloproliferativos crónicos y agudos

Síndromes mieloproliferativos crónicos

Son un grupo de alteraciones de las células madres hematopoyéticas que incluyen la leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitosis esencial y la mielofibrosis con metaplasia mieloide. Las complicaciones pulmonares en estos pacientes se caracterizan por las infecciones, fenómenos tromboembólicos o la hemorragia pulmonar. La asociación de los síndromes mieloproliferativos crónicos y la hipertensión pulmonar ha sido descrita en publicaciones de casos individuales y pequeñas series de casos, siendo más frecuente en los pacientes con mielofibrosis⁽⁵⁾. El mecanismo por el cual ocurre no es bien conocido, pero podría estar relacionado con la obstrucción de las arterias pulmonares, la hematopoyesis extramedular que ocurre en el parénquima pulmonar, la hiperplasia del músculo liso derivado del factor de crecimiento plaquetario, la coagulación intravascular diseminada de forma crónica y eventos trombóticos recurrentes no diagnosticados⁽¹⁾.

Síndromes mieloproliferativos agudos

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) se define como la expansión clonal de los blastocitos en la médula ósea, sangre y otros tejidos. Representa alrededor del 75 % de las leucemias agudas del adulto⁽⁶⁾.

La afectación pulmonar en las leucemias mieloides es rara pudiendo observar infiltrados pulmonares hasta en el 7 % de los pacien-

tes diagnosticados de leucemia. La infiltración pulmonar suele localizarse en los manjitos peribroncovasculares y de forma menos frecuente en el intersticio pulmonar⁽⁴⁾. La LMA puede presentarse de diferentes formas:

Infiltrado pulmonar leucemoide

Por lo general, las células leucemoides afectan a los vasos linfáticos y raramente producen adenopatías. Cuando se produce invasión pleural puede existir derrame o engrosamiento pleural. Radiológicamente se observa un infiltrado bilateral reticular, parecido al producido por el edema intersticial o la linfangitis carcinomatosa. En la TACAR se observa engrosamiento del septo interlobulillar⁽⁷⁾. Otra manifestación son los micronódulos de distribución peribroncovascular. Estos micronódulos se pueden fusionar y formar grandes masas, lo que es conocido como sarcoma mieloide.

Leucostasis pulmonar

Se caracteriza por la dilatación de los capilares pulmonares, arteriolas y las arterias de pequeño calibre por los blastocitos. Es más común en la LMA. La radiografía de tórax puede ser normal o presentar un infiltrado pulmonar reticular bilateral⁽⁶⁾.

Neumopatía secundaria al síndrome de lisis tumoral

Esta entidad se caracteriza por infiltrados pulmonares bilaterales e hipoxemia 48 horas tras iniciar el tratamiento con quimioterapia. Se produce una agregación de los blastocitos a nivel de los capilares produciendo pequeños infartos, hemorragia, edema intersticial y como consecuencia, daño alveolar difuso⁽⁶⁾. La clínica y la radiología son similares al síndrome de distrés respiratorio.

Síndromes linfoproliferativos

El linfoma de Hodgkin como el no Hodgkin puede afectar al pulmón de forma primaria o secundaria. El linfoma primario pulmonar se define como la afectación de uno o

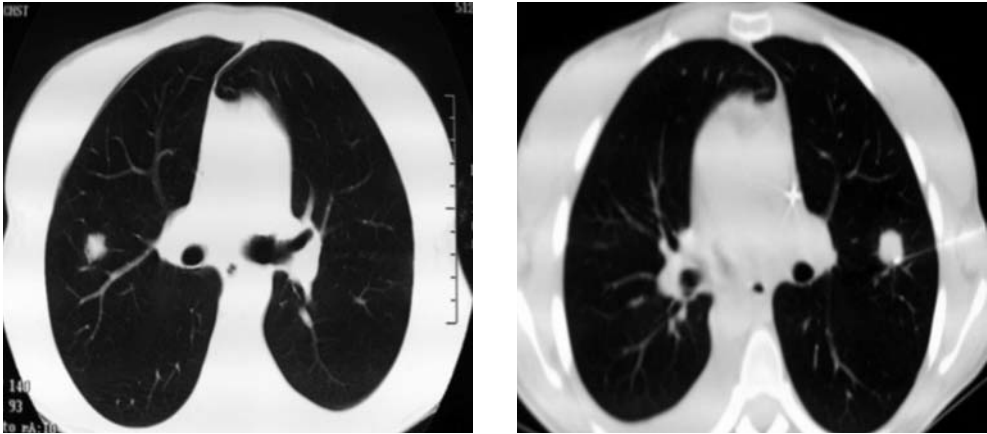


FIGURA 1. Linfoma pulmonar primario no Hodgkin de células B asociado al virus del Epstein-Barr en paciente con trasplante pulmonar bilateral.

ambos pulmones sin evidencia de afectación extrapulmonar en el momento del diagnóstico o durante los siguientes tres meses⁽⁷⁾.

Representa menos del 1 % de los tumores primarios pulmonares, y de ellos menos del 1 % son linfomas de alto grado de malignidad. La mayor incidencia se encuentra entre la sexta y la séptima década de la vida con una proporción similar de hombres y mujeres. La inmunosupresión es un factor de riesgo conocido para el desarrollo del linfoma y en el paciente trasplantado se asocia también con la infección aguda por el virus del Epstein-Barr⁽⁸⁾.

Linfoma de Hodgkin

El linfoma pulmonar se origina en los folículos linfoides y en los ganglios peribronquiales, y se extiende siguiendo los trayectos linfáticos⁽⁹⁾. Los pequeños nódulos pulmonares que van surgiendo confluyen para constituir nódulos mayores y luego masas pulmonares que pueden llegar a cavitarse. La forma histológica más frecuente es la esclerosis nodular. Las lesiones pulmonares se manifiestan como un infiltrado reticular o como pequeños nódulos. El tratamiento varía en función del tipo y del estadio de la enfermedad, y siempre se basa en la quimioterapia y en la radioterapia⁽⁵⁾.

Linfomas no hodgkinianos

La afectación pulmonar primaria puede adoptar tres formas diferentes:

Linfoma no hodgkiniano pulmonar primario de células B o linfoma MALT

Las manifestaciones clínicas de estos linfomas es inespecífica. Se objetiva como infiltrado alveolar con broncograma aéreo en un paciente asintomático. El diagnóstico es histológico, ya sea a partir de biopsias pulmonares transbronquiales o tomadas mediante una videotoracoscopia. La resección quirúrgica suele ser curativa, dado el bajo grado de malignidad. Cuando esto no es posible, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia son la alternativa⁽⁵⁾.

Linfoma no hodgkiniano pulmonar primario de células B de alto grado de malignidad

Representa un 15-20% de todos los linfomas primarios pulmonares. Se observa en los pacientes con trastornos de la inmunidad como la infección del virus de la inmunodeficiencia adquirida y en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos. Radiológicamente puede manifestarse como masas pulmonares o como infiltrados difusos o localizados con broncograma aéreo (Fig. 1). Es posible la aparición de derrame pleural. En el estu-

TABLA 1. Factores individuales en la EICH

- Enfermedad de base y edad del paciente
- Terapia de inducción realiza antes del trasplante de precursores hematopoyéticos
- Colonización previa por microorganismos
- Serología del citomegalovirus del donante y el receptor
- Tratamiento profiláctico frente a infecciones

dio histológico se observan células linfoides de tipo blástico con elevada actividad mitótica⁽⁵⁾.

Granulomatosis linfoide

Es una enfermedad que cursa con afectación pulmonar, cutánea y neurológica. La afectación pulmonar aparece en el 75 % de los pacientes y se manifiesta como tos, disnea, fiebre, dolor torácico y hemoptisis. Se presenta como nódulos y masas de distribución broncovascular. Estos nódulos a veces confluyen y se pueden cavitarse. El diagnóstico es histológico de las lesiones pulmonares y se observan infiltrados inflamatorios granulomatosos, en los que alternan los linfocitos maduros con abundantes linfocitos inmaduros y atípicos, que se acompañan de células plasmacitoides y blásticas. El tratamiento se basa en corticoides y ciclofosfamida. Tiene mal pronóstico y la supervivencia no supera los 4 años⁽⁵⁾.

Complicaciones pulmonares tras el trasplante de precursores hematopoyéticos

Las complicaciones pulmonares son una causa frecuente de morbimortalidad en los receptores de un trasplante de precursores hematopoyéticos. Del 40 % al 60 % de los pacientes desarrollan enfermedad pulmonar tras el trasplante. La incidencia varía dependiendo del tipo de trasplante, la edad del paciente, la enfermedad de base y el régimen de acondicionamiento pretrasplante^(9,10). Las complicaciones pueden ser precoces o tardías en el periodo postrasplante, lo que también puede orientar hacia la etiología. Con la mejoría en la profilaxis de los pacientes trasplan-

tados las infecciones han disminuido de forma importante, por lo que las causas no infecciosas son las que juegan un mayor papel en la morbi-mortalidad.

Enfermedad injerto contra huésped (EICH) y afectación pulmonar

En el trasplante alogénico de células madre se produce por la diferencia entre los antígenos HLA del donante y del receptor. La causa del daño pulmonar en la EICH no es bien conocida. Mientras que en la afectación cutánea, intestinal y hepática se observa destrucción del epitelio mediada por la activación de los linfocitos T, en la EICH pulmonar no hay evidencia que apoye este tipo de lesión^(10,11). La afectación pulmonar que ocurre en el EICH dependerá del tiempo transcurrido desde que se realizó el trasplante, de los hallazgos radiológicos y de los factores individuales de cada paciente (Tabla 1). Los diferentes tipos de afecciones se pueden presentar de forma precoz (hemorragia alveolar difusa, síndrome del prendimiento, síndrome de la neumonía idiopática) o tardía (bronquiolitis obliterante y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa).

Hemorragia alveolar difusa

En 1989, Robbins y cols. describen un síndrome que se caracteriza por infiltrados pulmonares difusos, fiebre, hipoxemia, trombocitopenia e insuficiencia renal que ocurría en las primeras semanas tras el trasplante autólogo de células madre. Los factores de riesgo son la edad mayor de 40 años, irradiación corporal total y trasplante por tumores sólidos.

Los síntomas son inespecíficos pudiendo presentar expectoración hemoptoica en algunos casos. Radiológicamente presenta infiltrados alveolointersticiales parcheados múltiples. El patrón histológico más común es el daño alveolar difuso, y el diagnóstico se realiza mediante la obtención de líquido hemático en el BAL en ausencia de un agente infeccioso.

La administración de corticoides a dosis altas puede mejorar la supervivencia de estos pacientes⁽⁶⁾.

Síndrome del prendimiento

Es una entidad clínica que se caracteriza por fiebre, rash cutáneo, infiltrados pulmonares difusos y aumento de la permeabilidad capilar de forma generalizada de origen no cardiogénico. Esta complicación ocurre en el peritrasplante y aunque su etiología es desconocida se cree que puede ser debido a la recuperación de los neutrófilos.

Síndrome de la neumonía idiopática

La neumonía es común tras el trasplante de células madre. En el 30 a 45% de los casos no es posible identificar un agente infeccioso causal, de ahí el nombre de neumonía idiopática. El síndrome de la neumonía idiopática se define como un daño alveolar difuso en ausencia de infección respiratoria tras el trasplante de médula ósea (TMO)⁽¹¹⁾.

El diagnóstico se realiza mediante el lavado bronquioalveolar (BAL) siendo la rentabilidad de la biopsia pulmonar baja. Los factores de riesgo para desarrollar este síndrome son el trasplante realizado por neoplasias hematológicas que no sean leucemias, régimen de acondicionamiento, la edad del paciente y la EICH aguda de alto grado.

Se han identificado varios patrones histológicos siendo los más comunes la neumonitis intersticial y el daño alveolar difuso, aunque también se observa bronquiolitis obliterante y bronquiolitis linfocítica. No hay tratamiento efectivo aunque se han publicado series de casos con buena respuesta al tratamiento con corticoides⁽¹¹⁾.

Bronquiolitis obliterante

La obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA) es la complicación no infecciosa más común del trasplante de células madre. La incidencia es del 6 al 26%. Casi siempre suele asociarse con la EICH y se presenta tres meses tras el trasplante.

El desarrollo de OCFA tras el trasplante de células madre se denomina bronquiolitis obliterante sin precisar confirmación histológica, aunque siempre se deben descartar otras pato-

logías que puedan producir OCFA. En la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) se objetivan áreas de atrapamiento aéreo, zonas de hipoatenuación y dilatación bronquial. El BAL es inespecífico y las biopsias transbronquiales no son diagnósticas por su pequeño tamaño y la distribución parcheada de la enfermedad^(4,11).

Neumonía organizada criptogenética

Es una alteración principalmente restrictiva que se caracteriza por la ocupación alveolar y la existencia de una bronquiolitis proliferativa. Radiológicamente se manifiesta como un infiltrado alveolointersticial de distribución parcheada⁽⁴⁾. Se presenta como un cuadro clínico subagudo, con sintomatología respiratoria de tos y disnea progresiva, febrícula, expectoración hemoptoica ocasional, afectación del estado general y pérdida de peso⁽¹¹⁾.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA EN EL PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO

Aproximación diagnóstica

El número de pacientes inmunosuprimidos susceptibles de desarrollar enfermedades pulmonares ha aumentado en los últimos años debido al mayor número de trasplantes tanto de precursores hematopoyéticos como de órganos sólidos, el tratamiento con quimioterapia y enfermedades como el VIH y otras inmunodeficiencias.

A pesar de las mejoras realizadas tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, la patología pulmonar continúa siendo una de las causas de muerte más frecuentes en estos pacientes⁽¹²⁾.

Numerosos estudios han demostrado que tanto el diagnóstico precoz como el inicio en fases tempranas de la enfermedad influyen en la supervivencia⁽¹³⁾.

Tanto los síntomas como las alteraciones radiológicas que presentan suelen ser inespecíficas, lo que dificulta todavía más el diagnóstico. La clínica que presentan con más frecuencia es disnea, que puede estar acompa-

TABLA 2. Diagnóstico diferencial de infiltrados pulmonares en pacientes inmunosuprimidos

Causas infecciosas	Causas no infecciosas
Infecciones bacterianas	Toxicidad por drogas
Infecciones fúngicas	Tumores
Infecciones por virus	Proteinosis alveolar
Infección por <i>Pneumocystis Jiroveci</i>	Edema pulmonar
<i>Nocardia</i>	Hemorragia pulmonar
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Embolismos pulmonares

ñada de tos, fiebre y dolor torácico. El diagnóstico en muchas ocasiones es tardío ya que pueden no identificarse los signos típicos de infección por la alteración en la respuesta inflamatoria que tienen estos pacientes.

Además, la radiografía de tórax puede ser normal, sin que se pueda excluir que exista afectación pulmonar, por lo que debe realizarse TC tórax en todo paciente inmunosuprimido que presente síntomas respiratorios.

La alteración radiológica puede cursar con diferentes tipos de afectación⁽¹⁴⁾:

- Patrón alveolar localizado con broncograma aéreo y afectación fundamentalmente periférica.
- Patrón intersticial peribronquial localizado o difuso.
- Patrón nodular con nódulos rodeados de parénquima pulmonar normal que pueden estar cavitados o en forma de patrón miliar.

También puede cursar con derrame pleural, atelectasia y adenopatías.

El tipo de afectación radiológica así como la progresión de la enfermedad puede ayudar a la hora de realizar el diagnóstico diferencial.

Así un patrón alveolar localizado de rápida aparición orienta hacia causa bacteriana, mientras que el desarrollo lento de un infiltrado multifocal o nodular, con o sin cavitación, orientaría hacia infección fúngica o tuberculosis.

Las lesiones cavitadas pueden orientar al diagnóstico de infección por micobacterias, nocardia o BGN (*Pseudomona* o *Klesiella*).

Asimismo, un cuadro clínico subagudo con desarrollo lento de un patrón intersticial difuso peribronquial orientaría hacia una infección vírica (CMV) o por *P. Jiroveci* o a edema pulmonar por sobrecarga de volumen. En los receptores de un trasplante pulmonar podría indicar también la existencia de rechazo del injerto.

El diagnóstico diferencial de un paciente inmunosuprimido que presenta clínica respiratoria y alteraciones radiológicas es muy amplio, e incluye tanto causas infecciosas como no infecciosas (Tabla 2).

La patología asociada con más frecuencia son las infecciones⁽¹⁵⁾. Además es posible que existan procesos simultáneos tanto infecciosos como no infecciosos así como infecciones polimicrobianas y coexistencia de otras enfermedades concomitantes.

La historia clínica y las pruebas de imagen son muy útiles para realizar una aproximación diagnóstica, pero en ocasiones es necesario obtener muestra histológica para llegar a un diagnóstico definitivo.

Tras la toma de muestras se recomienda iniciar tratamiento empírico en espera de los resultados definitivos e iniciar posteriormente tratamiento específico

Existen diferentes técnicas tanto invasivas como no invasivas para conseguir llegar al diagnóstico (Tabla 3).

Técnicas no invasivas

Espuito. La recogida de muestras de esputo debe realizarse de forma rutinaria para rea-

TABLA 3. Técnicas diagnósticas

Técnicas no invasivas	Técnicas invasivas
Espuito	Fibrobroncoscopia:
Lavado nasofaríngeo	BAS, BAL
Pruebas de imagen	BTB
Determinaciones séricas	Biopsia pulmonar

lizar Gram y cultivo, siendo más rentable realizarlo de forma inducida para el diagnóstico de *Mycobacterias*, *P. carinni* y para estudio citológico⁽¹⁶⁾.

Lavado nasofaríngeo. Es útil para el diagnóstico de infecciones víricas como VRS, adenovirus o parainfluenza

Técnicas de imagen. Como ya se ha comentado anteriormente, la radiografía de tórax puede ser normal o mostrar diferentes alteraciones, por lo que ante la sospecha de afectación pulmonar en un paciente inmunosuprimido es obligado realizar TC de tórax que ayuda a definir la extensión de la enfermedad, las posibles causas y a orientar en la toma de muestras cuando vayan a realizarse técnicas invasivas

Determinaciones séricas. Incluye la detección de antígenos específicos (pp65 para CMV) y de antígenos polisacáridos de la pared del *Aspergillus*. La detección de estos antígenos en el pulmón de pacientes inmunosuprimidos con un cuadro clinicoradiológico compatible podría ser la base para iniciar terapia específica aun sin diagnóstico histológico de certeza⁽¹⁷⁾.

Técnicas invasivas

Broncoscopia. Tiene una alta rentabilidad y debe realizarse de forma precoz. Permite explorar el árbol bronquial y obtener muestras mediante la realización de diferentes técnicas⁽¹⁸⁾.

- El lavado broncoalveolar (BAL) permite explorar un mayor campo pulmonar y es de gran utilidad en el diagnóstico de *P. jirovecii*, CMV e infecciones por micobacterias y fúngicas.
- La realización de biopsias transbronquiales permite demostrar la invasión tisular por diferentes gérmenes y descartar patología no infecciosa, como la existencia de daño tisular por drogas o rechazo del injerto en el trasplante pulmonar. También puede realizarse en aquellos pacientes con mala evolución clínica y ausencia de respuesta al tratamiento.

Biopsia pulmonar abierta. Estaría indicada en aquellos casos en los que no se ha llegado a un diagnóstico con las exploraciones anteriores o si estas no pueden realizarse.

Patología infecciosa

Existen múltiples microorganismos posibles causantes de infecciones en el paciente inmunosuprimido. La distribución entre uno u otro agente causal va a depender tanto del tipo de inmunosupresión como del momento desde el inicio de la inmunosupresión en el que nos encontremos (Tabla 4).

Además es importante recordar que es posible encontrar infecciones combinadas de varios agentes causales como virus respirato-

TABLA 4.

Primeros 30 días	2-6 mes	A partir del sexto mes
Infecciones bacterianas (BGN, <i>S. aureus</i>)	Virus (CMV, VEB)	<i>S. pneumoniae</i>
Infecciones fúngicas (<i>Aspergillus</i>)	Hongos (<i>Candida</i> y <i>Aspergillus</i>)	<i>H. influenzae</i>
Infecciones por virus	Micobacterias	BGN
Valorar complicaciones no infecciosas	<i>Nocardia</i> <i>P. jirovecii</i>	Virus respiratorios

rios, CMV, *Aspergillus* y BGN en pacientes neutropénicos y en receptores de trasplante.

En aquellas enfermedades que cursan con déficit de Ig (mieloma, LLC, LNH, esplenectomía, etc.) los agentes etiológicos más frecuentes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y BGN⁽¹⁵⁾.

Por el contrario, en pacientes con déficit de células T como es el caso de los receptores de trasplante, SIDA o linfomas no Hodking, los agentes causales más frecuentes son virus, micobacterias, hongos, *P. jirovecii*, *Legionella* y *Nocardia*.

Los pacientes sometidos a TMO y en tratamiento con quimioterapia en los que predomina el déficit de neutrófilos tienen como agente causal más frecuente los bacilos gram negativos, hongos y *S. aureus*.

El tratamiento empírico debe iniciarse con antibióticos con actividad frente a bacilos gram negativos (BGN) incluida *Pseudomona* y bacilos grampositivos (BGP). Además sería recomendable añadir fármacos antifúngicos en pacientes neutropénicos con antígeno galactomanano positivo y en aquellos que experimenten deterioro clínico a pesar del tratamiento empírico inicial⁽¹⁹⁾.

La reducción del tratamiento inmunosupresor en los pacientes trasplantados es eficaz hasta que la infección aguda es controlada, aunque aumenta el riesgo de rechazo⁽¹⁹⁾.

En aquellos pacientes en los que exista insuficiencia respiratoria progresiva se debe valorar precozmente el inicio de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ya que disminuye de la necesidad de ventilación mecánica, que en estos pacientes se asocia con un peor pronóstico de la complicación pulmonar⁽²⁰⁾.

Una vez se disponga del germen causal se debe iniciar lo antes posible el tratamiento específico.

Infecciones bacterianas

Son la causa más frecuente de neumonía en el paciente inmunosuprimido, siendo el agente causal hasta en el 35 % de los casos. En los pacientes sometidos a trasplante, el

momento postrasplante puede orientarnos sobre cuál es el germen más probable^(15,17,19). En el postoperatorio inmediato predomina la infección por BGN y *S. aureus*, mientras que a partir del sexto mes los gérmenes más habituales son los mismos que en la población general (*S. neumococo* y *Haemophilus influenzae*).

La neumonía por *Legionella* es hasta nueve veces más prevalente en los pacientes inmunosuprimidos que en la población general⁽²¹⁾.

La incidencia de infección por *S. aureus* meticilin resistente y BGN multirresistentes es también elevada, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de iniciar un tratamiento antibiótico empírico.

La incidencia de tuberculosis es baja y va aumentando progresivamente a lo largo del tiempo. Tiene una elevada mortalidad⁽²²⁾, por lo que es importante sospecharla y realizar diagnóstico y tratamiento precoz. Suele cursar con infiltrados alveolares y es frecuente observar adenopatías hiliares o mediastínicas asociadas. También es posible observar infiltrados nodulares e incluso un patrón miliar⁽²²⁾.

Infecciones fúngicas

La infección por *Aspergillus* es la causa más frecuente de infección fúngica en el paciente inmunosuprimido, siendo los pacientes neutropénicos los que tienen riesgo más elevado⁽²³⁾. Su mortalidad es elevada, por lo que es importante realizar diagnóstico e inicio de tratamiento de forma precoz. Los síntomas más frecuentes son disnea, dolor torácico y hemoptisis. El patrón radiológico es muy variado pudiendo ser normal en fases iniciales hasta en un 10 % de los casos⁽¹⁵⁾, siendo el patrón radiológico más característico el signo del halo en la TC de tórax.

El diagnóstico microbiológico en ocasiones es difícil, con una rentabilidad del 50 % en el BAL⁽¹⁵⁾.

La infección por *Candida* es también frecuente, pero la neumonía es rara y es necesario demostrar que existe invasión tisular para su diagnóstico.

Infección por P. jirovecci

Su incidencia ha disminuido por la profilaxis generalizada que se realiza a estos pacientes. El riesgo es mayor en los primeros seis meses después del trasplante y puede ocurrir más tarde en aquellos pacientes con aumento del tratamiento inmunosupresor por rechazo.

Se han descrito dos patrones radiológicos, infiltrado perihiliar o en forma de infiltrados nodulares que tienden a ser bilaterales. La rentabilidad del BAL para el diagnóstico es muy elevada, sobre todo en los pacientes VIH⁽²⁴⁾.

Infecciones víricas

Existen múltiples virus que pueden afectar a los pacientes inmunosuprimidos y que no se asocian a enfermedades pulmonares en el paciente inmunocompetente: CMV, herpes virus, VRS influenza, etc.

Estas infecciones víricas pueden ser debidas a primoinfección o por reactivación de infecciones latentes⁽¹⁵⁾. La neumonía por CMV es una complicación frecuente y grave en los pacientes inmunosuprimidos, aunque en la actualidad su incidencia es menor debido al uso generalizado de medidas profilácticas especialmente en pacientes de alto riesgo. Además del daño directo que produce tiene efecto inmunomodulador favoreciendo el desarrollo de otras infecciones, síndrome linfoproliferativo y rechazo agudo y crónico en los receptores de trasplante pulmonar.

Su incidencia aumenta en el segundo y tercer mes postrasplante. Cursan con un cuadro clínico y radiológico inespecífico como patrón alveolar localizado, o infiltrados reticulonodulares bilaterales, y su diagnóstico se basa en la detección del antígeno pp65 y en técnicas de PCR para detección del ADN del virus, y la presencia de CMV en el BAL sugiere alto riesgo de enfermedad invasiva

Patología no infecciosa

La aparición de patología no infecciosa en pacientes inmunosuprimidos es frecuente y puede ser secundario a múltiples causas. La pro-

babilidad de que desarrolle una u otra complicación va a depender de la inmunosupresión que presente, la enfermedad de base y de los diferentes tratamientos que haya recibido⁽¹⁵⁾.

En muchas ocasiones la resolución del cuadro clínico y las alteraciones radiológicas tras un ciclo de antibiótico empírico es la única evidencia que sugiere la causa infecciosa del cuadro. En los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) y de precursores hematopoyéticos existe en el postrasplante inmediato riesgo aumentado de desarrollar edema pulmonar, daño alveolar difuso y hemorragia alveolar. A partir del tercer mes hay que descartar la toxicidad por drogas. Los fármacos inmunosupresores utilizados en el postrasplante pueden provocar daño directo sobre tejido pulmonar (neumonitis por drogas) así como favorecer el desarrollo de tumores. Ambas complicaciones pueden aparecer a partir del tercer mes postrasplante.

También a partir del tercer mes postrasplante aumenta el riesgo de desarrollar rechazo crónico en forma de bronquiolitis obliterante en el trasplante pulmonar y del desarrollo de EICH en el receptor de trasplante de precursores hematopoyéticos.

Neumonitis por drogas

El diagnóstico de afectación pulmonar directa por drogas se basa en: la relación temporal entre el inicio del tratamiento y la mejoría tras la suspensión del fármaco⁽²⁵⁾. Siempre es necesario descartar causa infecciosa que lo justifique. De los fármacos utilizados en TOS el que con mayor frecuencia produce neumonitis difusa son los m-TOR, especialmente el sirolimus. El sirolimus tiene un potente efecto inmunosupresor y antiproliferativo. El mecanismo por el que se produce es desconocido y podría ser debido a una respuesta autoinmune. La clínica es inespecífica y cursa con tos seca, disnea, fiebre y astenia. Afectan con más frecuencia a lóbulos inferiores con patrón en vidrio deslustrado. En ocasiones, el diagnóstico es difícil, ya que puede existir período de latencia variable entre el inicio del trata-

miento y la aparición de los síntomas⁽²⁶⁾. El patrón histológico descrito en las biopsias pulmonares realizadas a estos pacientes es una combinación de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, infiltrado intersticial linfoide y granulomas no necrotizantes⁽²⁷⁾. El diagnóstico diferencial incluye infecciones oportunistas y edema pulmonar, así como toxicidad por otras drogas que también puede producir neumonitis y que puede estar recibiendo un paciente en ese momento (IECAS, β -bloqueantes, amiodarona, metotrexate, agentes quimioterápicos, etc.). El tratamiento de elección es la suspensión del fármaco. También se ha descrito la asociación de corticoides, pero su utilidad es controvertida⁽²⁶⁾.

Tumores

En pacientes sometidos a TOS existe una amplia experiencia en el desarrollo de tumores *de novo*. Dicha situación de inmunodeficiencia es equivalente a los estados de inmunodeficiencia hereditarios o también a la inmunodeficiencia asociada a la infección por VIH. De hecho, los procesos neoplásicos observados en la población trasplantada de órganos sólidos son equiparables a los observados en dichas poblaciones de estados de inmunodeficiencia. La formación de tumores *de novo* en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido tiene además una gran importancia clínica, pues en muchos casos implica una disminución importante de la supervivencia. De hecho, es una de las causas más importantes de mortalidad a largo plazo en estos pacientes. El conocimiento de los factores de riesgo para su desarrollo puede tener un papel muy importante para elaborar estrategias de prevención. La incidencia de neoplasias tras el trasplante de un órgano sólido se va incrementando con el tiempo, y representan hasta el 26 % de las causas de muerte en receptores de trasplantes que sobreviven más de 10 años. En el trasplante pulmonar, según datos del Registro Internacional el 3,6 %, el 13 % y el 28 % de los supervivientes al año, cinco y diez años presentan un tumor maligno, respecti-

vamente. El cáncer de pulmón se ha descrito hasta en un 3 % de los receptores de un trasplante pulmonar⁽²⁸⁾. Como factores de riesgo para su desarrollo se ha descrito el tratamiento inmunosupresor intenso que reciben estos pacientes y el antecedente de consumo de tabaco presente en un elevado número de pacientes^(29,30). El cáncer pulmonar puede estar presente en algunos candidatos a trasplante pulmonar y pasar inadvertido hasta que el trasplante ha sido realizado y se ha estudiado la anatomía del pulmón explantado. Esto ocurre porque algunas enfermedades como la fibrosis pulmonar pueden hacer insospechable la presencia de un tumor⁽³¹⁾. En los casos con diagnóstico precoz y enfermedad resecable se pueden alcanzar supervivencias similares a las de los pacientes trasplantados sin cáncer de pulmón; sin embargo, en la mayoría de los casos, el pronóstico es infausto⁽³²⁾.

Otras causas

Existen múltiples causas no infecciosas que pueden producir patología pulmonar en el paciente inmunosuprimido.

Proteinosis alveolar. La proteinosis alveolar secundaria es poco frecuente y puede desarrollarse en pacientes con neoplasias hematológicas, HIV, infecciones o inmunosupresión secundaria a tratamiento farmacológico⁽³³⁾. Puede ser asintomática o cursar con tos seca, disnea o fiebre. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos pudiendo encontrar en la radiografía de tórax infiltrados pulmonares bilaterales y simétricos que típicamente respetan los vértices y senos costofrénicos. La broncoscopia puede ser diagnóstica hasta en el 75 % de los casos, obteniendo mediante BAL un líquido lechoso con material lipoproteínico PAS positivo. El tratamiento consiste en medidas de soporte así como el tratamiento de la patología de base.

Enfermedades del tejido conectivo. En estos pacientes es posible encontrar patología pulmonar bien por la propia enfermedad, por el tratamiento o por infecciones secundarias al tratamiento inmunosupresor, por lo

que el diagnóstico diferencial es muy complejo y en muchas ocasiones es preciso obtener muestra histológica para llegar a un diagnóstico.

Hemorragia alveolar difusa. Se ha descrito hasta en un 14% de los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos. Su patogenia es desconocida. La clínica es común a la de una neumonía pudiendo cursar incluso con fiebre. El patrón radiológico más frecuente es un patrón alveolointersticial difuso de predominio en campos medios e inferiores. EL diagnóstico se realiza mediante el BAL con obtención de líquido hemorrágico y demostrando la existencia de más de un 20% de macrófagos alveolares cargados de hemoderivados⁽¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prakash BS. Lungs in Hemoglobinopathies, Erythrocyte Disorders, and Hemorrhagic Diatheses. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;26(5): 527-540.
2. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary Hypertension Associated With Hemoglobinopathies: Prevalent But Overlooked. *Circulation*. 2011; 123:1227-1232.
3. Wahl S, Vichinsky E. Pulmonary hypertension in hemolytic anemias. *Medicine Reports*. 2010; 2:10F1000.
4. Bello Ronda S, Domingo Morera JA. Complicaciones respiratorias de las enfermedades hematológicas. En: Alvarez Sala JL, Casan P, Rodriguez de Castro F, Rodriguez Hermosa JL, Villena Garrido V, eds. *Neumología Clínica*. España: Elsevier; 2010. p. 528-535.
5. Guilpain P, Montani D, Damaj G, Achouh L, Lefrère F, Le Pavec J, Marfaing-Koka A, Darteville P, Simonneau G, Humbert M, Hermine O. Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration*. 2008;76(3):295-302. Epub 2007 Dec 21.
6. Koh TT, Colby T, Muller N. Myeloid Leukemias and Lung Involvement. *Sem Resp Crit Care Med*. 2005;26(5): 514-9.
7. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
8. Chilosi M, Zinzani P, Poletti V. Lymphoproliferative Lung Disorders. *Sem Resp Crit Care Med*. 2005;26(5):490-501.
9. Graham B, Mathisen D, Mark E, Takvorian R. Primary Pulmonary Lymphoma *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1248-1253.
10. Cooke KR, Yanik G. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: is the lung a target of acute graft-versus-host disease? *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:753-765.
11. Watkins T, Chien J, Crawford S. Graft versus Host-Associated Pulmonary Disease and other Idiopathic Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Sem Resp Crit Care Med*. 2005;26(5):482-9.
12. Danés C, González-Martín J. Pulmonary Infiltrates in Immunosuppressed Patients: Analysis of a Diagnostic Protocol. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;(40):2134-2140.
13. Rañó A, Agustí C. Prognostic Factors of Non-HIV Immunocompromised Patients With Pulmonary Infiltrates. *Chest*. 2002;122;253-261.
14. Greene R. The radiology of pulmonary of pulmonary infection. En: Fishman s pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2017.
15. Shorr AF, Susla GM et al. Pulmonary Infiltrates in the Non-HIV Infected Immunocompromised Patient Etiologies, Diagnostic Strategies, and Outcomes. *Chest*. 2004;125;260-271.
16. Hopewell PC. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis*. 1988;157:1115-1119.
17. Kotloff RM. Pulmonary Complications of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:22-48.
18. Rañó A, Agustí C, Jiménez P, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001;56:379-387.
19. Fishman JA. Infection in Solid-Organ. Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2007;357:2601-14.
20. Herbrecht, R, Natarajan-Ame, S, Letscher-Bru, V, Canuet, M. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004; 25: 191.
21. Trisan A, Sli I, López García-Gallo C, García Fadul C, Ussetti P. Manual de tratamiento de las infecciones respiratorias en el paciente inmunodeprimido. En: *Patología respiratoria*. Manual

- de tratamientos. Madrid: Graficas Enar; 2009. p. 93-98.
22. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266-1277.
 23. Wals TJ, Groll AH. Emerging fungal pathogens: evolving callengens to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transplant Infect Dis*. 1999;1:247-261.
 24. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia: clinical presentation and diagnosis in patients with and without acquired immune deficiency syndrome. *Semin Respir Infect*. 1998;13:289-295.
 25. Crawford SW. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration*. 1999;66:385-395.
 26. Rodríguez-Moreno A, Ridaio N et al. Sirolimus and Everolimus Induced Pneumonitis in Adult Renal Allograft Recipients: Experience in a Center. *Transplantation Proceedings*. 2009;(41): 2163-2165.
 27. Hamour I, Taurin K. Reversible Sirolimus-associated Pneumonitis after Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:241-4.
 28. Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(11):1297-301.
 29. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Wiesendanger T, Brune J, Mornex JF. Successful double-lung transplantation for bronchioalveolar carcinoma. *Chest*. 1997;112(5): 1423-4.
 30. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs. *N Engl J Med*. 1999;340(14):1071-4.
 31. de Perrot M, Fischer S, Waddell TK, Strueber M, Harringer W, Pierre AF, Spiliopoulos A, Haverich A, Keshavjee S. Management of lung transplant recipients with bronchogenic carcinoma in the native lung. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(1):87-9.
 32. Gomez de Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Laporta R, Varela A. Cáncer de pulmón y trasplante. *Rev Patol Respir*. 2009;12(4):165-167.
 33. Tejwani D, DeLaCruz A. Unsuspected pulmonary alveolar proteinosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;(5):46.

OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON AFECTACIÓN PULMONAR

Eva Mañas Baena, Esteban Pérez Rodríguez, Javier Gaudó Navarro

RESUMEN

Son muchas las enfermedades sistémicas que pueden afectar al sistema respiratorio. En esta monografía se han expuesto las más relevantes, clasificadas según el órgano diana protagonista de cada grupo de enfermedades. Quedaría un grupo misceláneo, como el síndrome antifosfolípido, la endometriosis torácica, la amiloidosis, la fiebre mediterránea familiar, la neurofibromatosis, entre otros, los cuales se tratarán en este capítulo. Una de las patologías más relevantes sería el síndrome antifosfolípido, el cual ha recibido considerable atención en la literatura médica por su asociación con importantes repercusiones sistémicas, incluyendo fenómenos tromboembólicos, abortos de repetición y trombopenia.

No se pueden obviar enfermedades como la histiocitosis X, la sarcoidosis, la linfagioliomiomatosis o la afectación pulmonar por fármacos, los cuales no se desarrollan en esta monografía por haber sido tratados en monografías previas.

El objetivo de este capítulo es realizar una revisión de las patologías referidas, centrada en la afectación pulmonar, evitando la profundización en otros aspectos, los cuales sobrepasarían el fin de esta obra.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Concepto

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden caracterizado por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (aAF), episodios recurrentes de trombosis arteriales y venosas, abortos espontáneos y trombocitopenia, en orden decreciente de prevalencia. Los aAF son los responsables de estados de hipercoagulabilidad

y pueden encontrarse asociados a determinadas enfermedades como el lupus eritematoso, lupuslike inducido, drogas e infecciones, en cuyo caso es un SAF secundario. En aquellos casos en los que no se detecte asociación, es un primario, como ocurre en el 50 % de las series⁽¹⁾. El síndrome catastrófico antifosfolípido es una forma severa en la se produce trombosis múltiple en vasos de mediano y pequeño calibre, desembocando en un fallo multiorgánico.

Prevalencia

La prevalencia de aAF en jóvenes sanos ronda entre un 1-5%. La incidencia se incrementa con la edad y en presencia de enfermedades crónicas. Es difícil determinar cuál será el porcentaje que presentará episodios tromboticos o complicaciones durante el embarazo^(2,3). Sin embargo, si se disponen de más datos entre pacientes con fenómenos tromboembólicos aparentemente idiopáticos o abortos recurrentes. Así, Bick y cols. estudiaron una población de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, objetivando aAF en un 24% de ellos⁽⁴⁾. Otras publicaciones arrojan cifras diversas, pero a pesar de ciertas discrepancias, alrededor de un 15% de pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) con o sin tromboembolismo pulmonar (TEP) presentan un nivel moderado-alto de aAF⁽⁵⁾. Asimismo, entre un 10-20% de las mujeres con abortos recurrentes idiopáticos presentan un SAF⁽⁶⁾. Estos hallazgos justifican la necesidad de descartar un SAF ante fenómenos tromboembólicos repetidos y/o abortos de repetición idiopáticos.

Un grupo de pacientes relevante es el representado por los enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES). En ellos la prevalencia de anticuerpos antifosfolípido es alta, oscilando

TABLA 1. Manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido

Trombosis venosa

1. Trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar
2. Trombosis venosa superficial
3. Trombosis cerebral, retiniana, renal o hepática

Trombosis arterial

1. Cerebral
2. Retiniana
3. Coronaria
4. Renal

Otras manifestaciones

- Ginecológicas: abortos, retrasos de crecimiento intrauterino
- Hematológicas: trombocitopenia, anemia hemolítica
- Cutáneas: livedorreticularis, úlceras en piernas
- Cardíacas: vegetaciones valvulares, trombos intracardiacos, miocardiopatía
- Neurológicas: encefalopatías, migrañas complicadas, corea, mielopatía transversa
- Pulmonares: hipertensión pulmonar, distrés respiratorio del adulto, síndrome hemorrágico pulmonar, Tromboembolismo pulmonar
- Renales: hipertensión, fallo renal
- Gastrointestinales: dolor abdominal, isquemia mesentérica
- Endocrinológicas: infarto suprarrenal

entre un 12-30%^(2,7), para anticuerpos anticardiolipina y entre un 15-34% para anticoagulante lúpico⁽⁴⁾.

Clínica sistémica

Las manifestaciones más comunes incluyen la presencia de trombos venosos o arteriales, de localización diversa en cualquier órgano (riñón 80%, pulmón 75%, SNC 56%, corazón 50%, piel 50%, gastrointestinal 36% y suprarrenal 26%) o extremidad, y su potencialidad embolígena (Tabla 1).

Manifestaciones pulmonares del SAF

Las manifestaciones pulmonares del SAF son variables, pero la complicación más prevalente es el TEP y sus secuelas.

Tromboembolismo pulmonar

Aproximadamente un 40% de los pacientes con SAF presentarán un TEP durante el curso de su enfermedad, ascendiendo a un 55% si nos referimos a TVP⁽⁸⁾. Datos recientes son los de Cervera y cols., quienes realizaron un estudio prospectivo para examinar la aparición de complicaciones entre 1.000 pacientes con SAF. Detectaron en un período de 5 años una incidencia para TEP del 2,1%⁽⁹⁾.

La presentación clínica, el modo diagnóstico y el tratamiento no difieren de la población con TEP sin SAF. La gammagrafía de ventilación/perfusión y la angioTC son los métodos recomendados para el diagnóstico. La determinación del D-Dimer se solicitará en aquellos pacientes con baja probabilidad clínica para TEP. El ecoDoppler de miembros inferiores se recomienda hacer en todos los casos. El tratamiento con heparina en la fase aguda y la introducción posterior de anticoagulantes orales constituye el tratamiento convencional. El filtro de vena cava se considerará en pacientes con SAF y TVP en las extremidades inferiores de forma persistente. La fibrinólisis se indicará en casos muy seleccionados, con inestabilidad hemodinámica y fallo ventricular derecho⁽¹⁰⁾.

Un tema de controversia es el nivel de anticoagulación recomendado. Tradicionalmente se aconsejaba mantener valores del índice normalizado internacional (INR) superiores a 3 para evitar recurrencias tromboembólicas. Recientemente, estudios randomizados prospectivos en pacientes con SAF han demostrado que no existe beneficio en mantener niveles de INR superiores a 2-3, márgenes recomendados en otras patologías con riesgo de trombosis^(11,12).

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es un importante factor de morbimortalidad. La asociación con el SAF fue descrito por primera vez en 1983⁽¹³⁾. La prevalencia de hipertensión pulmonar en el SAF primario ronda un 3,5% y en el SAF secundario un 1,8%⁽¹⁴⁾.

Los aAF se han asociado a varios tipos de hipertensión pulmonar. Según la última clasi-

TABLA 2. Clasificación de la hipertensión pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
 - 1.1. Idiopática
 - 1.2. Heredable:
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endoglina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 - 1.2.3. Desconocido
 - 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
 - 1.4. Asociado a HAPA:
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por el VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
 - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar causada por C izda:
 - 2.1. Disfunción sistólica
 - 2.2. Disfunción diastólica
 - 2.3. Enfermedad valvular
3. HP por enf.pulmonares y/o hipoxemia:
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
 - 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
 - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
 - 3.6. Exposición crónica a la altitud
 - 3.7. Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica:
5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales
 - 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
 - 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
 - 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
 - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis

ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ficación (Tabla 2), se ha relacionado con la hipertensión pulmonar del grupo 4 (enfermedad tromboembólica crónica), del grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar, HAP) y del grupo 2 (postcapilar)⁽¹⁰⁾.

La clínica, el diagnóstico y el manejo terapéutico de la hipertensión pulmonar en el SAF es similar al de otras etiologías.

Hipertensión pulmonar en la enfermedad tromboembólica

Se ha objetivado aAF hasta en un 20% de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica⁽¹⁵⁾.

Se postula que los mecanismos patogénicos que producirían la hipertensión pulmonar ligada a la enfermedad tromboembólica serían una incompleta resolución del trombo, daño endotelial consecuente, remodelación vascular y microtrombosis⁽¹⁶⁾.

Asimismo, se han propuesto varias hipótesis para explicar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales los aAF promoverían los fenómenos trombóticos⁽¹⁷⁾:

- Activación de células endoteliales. La unión de los aAF a las células endoteliales produciría su activación, causando un aumento de la expresión de moléculas de adhesión, secreción de citoquinas y aumento del metabolismo de prostacinas.
- Interferencia de los aAF con la función de los fosfolípidos que se unen a proteínas como β 2-Gpl, protrombina, proteína C y anexina V. La β 2-Gpl inhibe la activación plaquetaria y la coagulación. La proteína C funciona también como anticoagulante, inhibiendo los factores V y VIII. Estos mecanismos favorecerían la activación de la cascada de la coagulación.

Hipertensión pulmonar arterial

La HAP está caracterizada a nivel microscópico con engrosamiento endotelial, hipertrofia de la muscular, trombosis endotelial, así como lesiones plexiformes. Dichas alteraciones vasculares aparecen en un contexto de exceso de endotelina-1, una deficiencia de óxido nítrico y una alteración de las prosta-

glandinas. El papel exacto de los aAF en el desarrollo de la HAP no está definido, pero algunos estudios muestran datos que relacionan a ambos. Asherson y cols. objetivaron aAF en pacientes con lupus eritematoso e hipertensión pulmonar arterial, sin evidencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa o tromboembolismo, en un 68 %⁽¹⁸⁾. Atsumi y cols. detectaron niveles elevados de endotelina 1 en pacientes con SAF⁽¹⁹⁾, hallazgo que sostendría la hipótesis de que los aAF inducen la expresión de endotelina 1, contribuyendo al daño vascular, remodelación y trombosis⁽¹⁰⁾.

Hipertensión pulmonar postcapilar

Este tipo de hipertensión pulmonar se objetiva en disfunción ventricular izquierda o valvulopatía mitral o aórtica.

Aproximadamente entre un 20-30 % de pacientes con LES desarrollan el tipo de endocarditis no infecciosa de Libman-Sacks, la cual a su vez se presenta en un 30 % de pacientes con SAF primario⁽²⁰⁻²²⁾. Se desconoce el mecanismo exacto por el que los aAF favorecerían el desarrollo de la endocarditis de Libman-Sacks. Es posible que los aAF interactúen con antígenos de la superficie valvular y promuevan un proceso inflamatorio a dicho nivel con formación de vegetaciones verrucosas. El tratamiento de este tipo de hipertensión pulmonar contemplaría la anticoagulación, terapia inmunomoduladora y en casos de severa disfunción del ventrículo izquierdo, el recambio valvular⁽¹⁰⁾.

Síndrome de distrés respiratorio (SDR).

Síndrome catastrófico antifosfolípido (SCAF)

El SDR es un síndrome definido por infiltrado alveolar bilateral y un cociente de paO_2/FiO_2 inferior a 200. Se han descrito numerosos casos de SDR asociado al SAF, fundamentalmente ligado al SCAF. Este síndrome está caracterizado por una disfunción progresiva multiorgánica debido a un masivo tromboembolismo en pequeño vaso. Una revisión sobre este síndrome objetivó una mayor prevalencia en mujeres, más habitual sobre los 37-40 años y era más frecuente en el SAF prima-

rio⁽²³⁾. Los factores precipitantes podrían ser infecciones, procedimientos quirúrgicos, retirada de anticoagulación o diversos fármacos, como anticonceptivos orales, tiazidas o captopril⁽¹⁷⁾. En la clínica puede aparecer insuficiencia respiratoria severa, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, elevación enzimática hepática, daño renal, insuficiencia suprarrenal y áreas de infartos cutáneas. Para su diagnóstico, han de estar afectados al menos tres órganos y existir evidencia embólica de pequeño vaso en la biopsia de alguno de los órganos afectados. El tratamiento consiste en anticoagulación y corticoides. En los casos más severos se ha recurrido a inmunoglobulinas intravenosas y plasmáferesis⁽²⁴⁾. En los pacientes con lupus eritematoso sistémico se ha utilizado ciclofosfamida con buenos resultados⁽²⁵⁾. La mortalidad oscila en un 50 % y la causa normalmente es por fallo multiorgánico⁽¹⁷⁾.

Hemorragia alveolar

La incidencia de hemorragia alveolar en pacientes con SAF es desconocida. Son escasos los casos descritos. Los pacientes suelen ser varones de mediana edad.

La hemorragia alveolar difusa está caracterizada por infiltrados alveolares difusos, asociados a disnea, tos, fiebre, hemoptisis ocasional y a menudo progresa a insuficiencia respiratoria. En la analítica se puede objetivar anemia. El diagnóstico se basa en el lavado broncoalveolar, observando directamente restos hemáticos, macrófagos cargados de hemosiderina y un aumento del conteo de células rojas. La biopsia pulmonar no suele ser necesaria y mostraría hemorragia alveolar y trombosis microvascular con/sin capilaritis pulmonar. El tratamiento consiste en altas dosis de corticoides. La recidiva tras la retirada de corticoides no es infrecuente, siendo necesario introducir ciclofosfamida, ciclosporina o micofenolato^(10,26).

Alveolitis fibrosante

La asociación de alveolitis fibrosante y SAF es una rara asociación, descrita en escasas ocasiones. En los casos publicados se documen-

tó en la anatomía patológica, alveolitis y fibrosis intersticial^[27,28].

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos (Tabla 3) se basan en la presencia de un criterio clínico (trombosis vascular o complicaciones durante el embarazo) y un criterio de laboratorio (anticuerpo anticardiolipina o anticoagulante lúpico)⁽¹⁷⁾.

Tratamiento

El tratamiento del SAF no ha cambiado significativamente en los últimos 20 años. El manejo de los fenómenos trombóticos en estos pacientes es similar al de los pacientes sin SAF. Como se comentó previamente, se realizaron dos estudios randomizados y prospectivos, los cuales sugieren que la moderada anticoagulación (INR 2-3) es igual de efectiva para prevenir retrombosis y presenta menos complicaciones que la terapia de alta intensidad (INR > 3)^(11,12).

Respecto a la profilaxis, Erkan y cols.⁽²⁹⁾ realizaron un ensayo clínico a doble ciego, objetivando que dosis bajas de aspirina no fue superior al placebo para prevenir el primer episodio trombótico en pacientes asintomáticos con aAF positivos de forma persistente. Sin embargo, la presencia de LES supone un riesgo incrementado para fenómenos trombóticos y en estos pacientes sí podría estar recomendado algún tipo de profilaxis⁽³⁰⁾. Erkan y cols. proponen individualizar en cada caso, teniendo en cuenta otros factores de riesgo para trombosis y actuar según el contexto clínico de cada paciente.

ENDOMETRIOSIS TORÁCICA

Concepto

La endometriosis se define como la presencia de glándulas del endometrio fuera de los confines de la cavidad uterina y su musculatura, fundamentalmente en ovarios y ligamentos sacrouterinos.

Es una patología frecuente afectando a un 5-15% de mujeres en la edad reproductiva⁽³¹⁾. Aunque la endometriosis se confina fundamentalmente en pelvis, puede afectar a órga-

TABLA 3. Criterios diagnósticos en el síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos

Trombosis vascular

1. Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o capilar
2. Confirmación por imagen o histopatología (sin inflamación significativa)

Complicaciones durante el embarazo

1. Uno o más abortos de más de 10 semanas de gestación
2. Uno o más nacimientos prematuros de menos de 34 semanas de gestación
3. Tres o más abortos espontáneos consecutivos de menos de 10 semanas de gestación

Criterios de laboratorio

Anticuerpos anticardiolipina

1. Isotipo IgG o IgM, con título medio/alto en dos ocasiones en 6 semanas

Anticoagulante lúpico

1. Test de coagulación prolongado fosfolípido dependiente
2. No corrección con plasma normal
3. Corrección con adición de exceso de fosfolípidos

nos extrapélvicos. La afectación torácica es la más frecuente de la endometriosis extrapélvica⁽³²⁾. Consiste en la presencia de endometrio funcionante en pleura, parénquima pulmonar o vía aérea.

Manifestaciones clínicas

Existen cuatro presentaciones mayores de endometriosis torácica: neumotórax catamenial, hemotórax catamenial, hemoptisis catamenial y nódulos pulmonares. En una larga serie de 112 casos, se objetivó neumotórax en un 73%, hemotórax en un 14%, hemoptisis en un 7% y nódulos pulmonares en un 6%⁽³¹⁾.

Los síntomas de la endometriosis torácica son típicamente catameniales, y ocurren entre 24 a 48 horas después del comienzo de la menstruación. El dolor torácico es frecuente, sucediendo en alrededor del 90% de las pacientes. La disnea de esfuerzo se da en el 33% de

las pacientes. Las mujeres con neumotórax catamenial lo desarrollan en el lado derecho, siendo habitualmente pequeño o moderado.

Diagnóstico

El diagnóstico de endometriosis torácica se establece por la clínica aunque a veces se tarda en llegar al resultado. La clave del diagnóstico precoz es la sospecha de una mujer gestante con síntomas respiratorios.

La radiografía puede revelar derrame pleural o nódulos pulmonares, pero puede ser normal. La tomografía axial computerizada (TC) torácica puede mostrar infiltrados, lesiones nodulares o cavitadas de fina pared, así como bullas. Si existiera endometriosis en la vía aérea, la TC podría objetivar engrosamiento de la pared bronquial. La broncoscopia tiene un papel limitado ya que es más frecuente la afectación de la vía aérea distal⁽⁵¹⁾.

La anatomía patológica da el diagnóstico en un tercio de los casos^(53,54).

La herramienta diagnóstica más válida es la presentación de una clínica periódica coincidiendo con el período menstrual⁽⁵¹⁾.

Tratamiento

El éxito del tratamiento supone la erradicación del tejido endometrial. Médicamente consiste en la supresión del endometrio ectópico interfiriendo la ovulación por medio de análogos de la gonadotropina coriónica⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

La indicación quirúrgica se considera si falla el tratamiento médico, aparece intolerancia a los efectos adversos de la medicación, o existen síntomas recurrentes tras suspender la medicación⁽⁵¹⁾. En lesiones periféricas, la toracoscopia videoasistida será el método de elección. En lesiones centrales se podrá considerar la subsegmentectomía, segmentectomía o lobectomía^(58,59). El manejo del neumotórax catamenial se contempla como multidisciplinar, incluyendo tratamiento quirúrgico mediante videotoracoscopia y tratamiento hormonal. La pleurodesis con talco presenta menos recidiva que la abrasión pleural^(40,41). Asimismo, se han descrito reparación de perforacio-

nes diafragmáticas^(40,42) o el abordaje de lesiones protagonistas en la patogénesis del neumotórax con buenos resultados⁽⁴⁰⁾.

La ooforectomía se deberá considerar cuando las lesiones sean múltiples o no se detecten⁽⁵¹⁾.

AMILOIDOSIS

Concepto

La amiloidosis es una enfermedad producida como resultado del depósito extracelular de proteínas plasmáticas solubles en forma fibrilar. Fue descrita por primera vez por Virchow en 1853. Los depósitos de amiloide están compuestos por proteínas fibrilares, que se caracterizan por presentar una birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada cuando se tiñen con rojo congo. La acumulación de amiloide puede darse en un solo órgano (10-20%) o de forma generalizada como parte de una enfermedad sistémica (80-90%)⁽⁴³⁾. El amiloide puede depositarse en cualquier órgano, como en el corazón, pulmón, hígado, riñón y sistema nervioso autónomo. La gravedad de este proceso viene definida por la extensión de los depósitos. La afectación pulmonar se presenta en alrededor de un 50%, más frecuentemente en la forma sistémica (58-70%)^(44,45).

Clasificación

La amiloidosis puede ser catalogada dependiendo de diferentes criterios; según distribución anatómica, clasificándose como sistémica o enfermedad localizada, y según las características bioquímicas. Según el tipo de proteína, se han descrito varios subtipos⁽⁴⁶⁾:

- AL: fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Se objetivan en la amiloidosis primaria y pueden encontrarse en el mieloma múltiple y en la macroglobulinemia.
- AA: proteínas derivadas del amiloide sérico A (SAA), reactante de fase aguda producido en fenómenos inflamatorios, tales como artritis reumatoide (48% de los casos de AA amiloidosis⁽⁴⁷⁾), infecciones crónicas (tuberculosis, osteomielitis, lepra, bronquiectasias), y en la fiebre mediterránea

familiar. Al depósito de estas proteínas se le denomina amiloidosis secundaria.

- ATTR: amiloide transtirosina, un mutante del transportador de la tirosina. Produce múltiples formas de amiloidosis hereditaria.
- A β_2 microglobulina: componente normal del plasma no eliminado por la hemodiálisis. Se objetiva en la amiloidosis secundaria a hemodiálisis crónica.

Afectación pulmonar en la amiloidosis

Amiloidosis pulmonar asociada a amiloidosis sistémica

Amiloidosis primaria sistémica

La amiloidosis primaria sistémica puede afectar al pulmón, con depósito de amiloide en los septos alveolares. Utz y cols.⁽⁴⁵⁾ realizaron una revisión de 35 pacientes con amiloidosis primaria sistémica con afectación pulmonar. El patrón intersticial fue el hallazgo radiológico más prevalente, con predominancia de un aspecto difuso más en lóbulos inferiores y un patrón reticulonodular. También objetivaron derrame pleural sin infiltrado, más frecuentemente bilateral y engrosamiento pleural. La supervivencia media fue de 16 meses, similar al pronóstico de la amiloidosis sistémica primaria.

En general, la afectación difusa intersticial por depósitos de amiloide en los septos alveolares e intersticio, causando infiltrados reticulonodulares y disfunción ventilatoria restrictiva, conlleva mal pronóstico y una alta mortalidad al poco tiempo del diagnóstico.

Existe controversia sobre la influencia que ejerce la afectación pulmonar en el pronóstico. Ciertamente es difícil de precisar, ya que la afectación cardiaca y pulmonar conviven con frecuencia y resulta complejo aislar ambas comorbilidades⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

Alrededor de un 14-25% de los pacientes con amiloidosis sistémica presentan mieloma múltiple y en un porcentaje importante de ellos se objetiva afectación pulmonar^(45,50).

Amiloidosis secundaria

La amiloidosis secundaria puede aparecer en artritis reumatoide, enfermedad renal crónica, infecciones crónicas, bronquiectasias y neoplasias, entre otras patologías. La incidencia de amiloidosis pulmonar asociada a amiloidosis secundaria es pequeña.

Amiloidosis familiar

La amiloidosis familiar es una rara entidad, muy infrecuente, en la que también puede existir afectación respiratoria.

Amiloidosis pulmonar localizada

La amiloidosis pulmonar localizada es definida como un depósito aislado de amiloide en el sistema respiratorio, no presentando otros depósitos a nivel sistémico⁽⁴⁵⁾.

Puede afectar la vía aérea, el parénquima pulmonar, e incluso presentarse con adenopatías mediastínicas.

Amiloidosis traqueobronquial

La amiloidosis traqueobronquial es infrecuente. En la serie de Utz y cols.⁽⁴⁵⁾ objetivaron un 7% (4 casos de 55 pacientes con amiloidosis) y en la serie de Cordier y cols.⁽⁴⁸⁾ encontraron cinco casos durante un seguimiento de 15 años.

La edad de presentación ronda la 5^a-6^a década de la vida. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentarse con disnea, hemoptisis, tos, atelectasias o neumonía recurrente⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

Su afectación consiste en depósitos focales o difusos en forma de nódulos, placas o anillos estenosantes de la vía aérea (Figs. 1 a 3). Pueden observarse en tráquea o en bronquios. Según su localización pueden producir estridor si se sitúan en vía aérea alta o consolidación, bronquiectasias e hiperinsuflación si se localizan en vía aérea más distal.

Su diagnóstico se realiza con ayuda de técnicas de imagen así como con visualización y toma de muestras con fibrobroncoscopia. Las pruebas de función respiratoria pueden mostrar obstrucción de vía aérea alta o datos de atrapamiento aéreo.

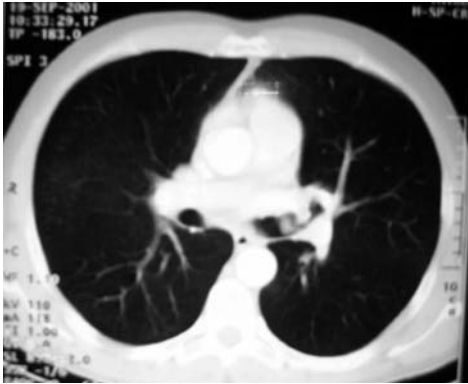


FIGURA 1. Amiloidosis bronquial estenosante, en forma de depósitos nodulares.

El manejo de este tipo de amiloidosis contempla una actitud expectante si no existe repercusión y la resección broncoscópica intermitente y la terapia con láser en casos sintomáticos.

Lesiones nodulares

Los amiloidomas son infrecuentes, con una prevalencia quizás mayor que la afectación traqueobronquial, aunque no existe consenso^(51,52). Se presentan en edades avanzadas y su hallazgo suele ser casual. No se presentan en general ligados a la amiloidosis primaria sistémica⁽⁴⁵⁾.

Pueden ser únicos o múltiples, con un tamaño que oscila entre 0,4-5 cm. Sus bordes son bien definidos, con márgenes lobulados y con distribución subpleural. Son más frecuentes en los lóbulos inferiores y suelen ser asimétricos⁽⁴⁵⁾. Pueden calcificarse entre un 30-50%⁽⁵⁴⁾. Algunos nódulos muestran bordes espiculados, simulando neoplasias⁽⁴⁴⁾.

Se han descrito casos de nódulos amiloides asociados a artritis reumatoide, mieloma múltiple, linfoma MALT⁽⁵⁵⁾ y síndrome de Sjögren. Así, Desai y cols. describieron una forma poco común asociada al síndrome de Sjögren y a la neumonía intersticial linfocítica, con imágenes nodulares y quísticas, que podían presentar calcificación⁽⁵⁶⁾. Y en esta línea, Yang y cols.⁽⁵⁷⁾ presentaron un caso de amiloidosis pulmonar con participación de β_2 microglobulina con cadenas ligeras kappa y lambda, en un paciente sin hemodiálisis.



FIGURA 2. Amiloidosis nodular traqueal (cortesía de Dra. Pilar Navío Martín, Unidad de Fibrobroncoscopia, Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid).



FIGURA 3. Estenosis bronquial por amiloidosis nodular confluyente (cortesía de Dra. Pilar Navío Martín, Unidad de Fibrobroncoscopia, Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid).

El pronóstico de los nódulos amiloides suele ser excelente, sin requerir tratamiento. Ocasionalmente pueden producir afectación por ocupación de espacio, con la necesidad de medidas quirúrgicas.

Patrón intersticial difuso

Un patrón intersticial difuso es infrecuente encontrarlo en la amiloidosis localizada. Se presenta en la tomografía de alta resolución, al igual

que en la forma primaria, como opacidades reticulares con engrosamiento de septos y micronódulos (2-4 mm de diámetro) subpleurales. Es menos frecuente encontrar patrón en vidrio deslustrado, bronquiectasias de tracción o patrón en panal⁽⁴⁶⁾. Se han descrito casos de afectación intersticial en las formas localizadas^(51,55,58-61). Tan solo dos de estos casos (Abdulla y cols.⁽⁶⁰⁾ y Boydking y cols.⁽⁵⁵⁾) se presentaron con disnea progresiva. En los casos restantes, el patrón intersticial fue un hallazgo casual.

Linfoadenopatías

Las adenopatías mediastínicas y/o hiliares son comunes en la amiloidosis sistémica AL, siendo infrecuentes en la forma localizada. Se asocian frecuentemente con afectación pulmonar, aunque pueden aparecer de forma aislada. Se presentan de forma unilateral o bilateral, calcificándose en ocasiones^(45,46).

Otras posibles formas de presentación de amiloidosis con afectación pulmonar

Se han descrito formas de amiloidosis pulmonar presentándose como hemorragia alveolar difusa⁽⁶²⁾ y como hipertensión pulmonar, con o sin afectación de parénquima⁽⁶³⁾.

Tratamiento

El tratamiento de las formas secundarias consiste en el tratamiento de la enfermedad de base. Se ha utilizado la colchicina tanto para los depósitos de AA como de AL. Asimismo, quimioterápicos como la ciclofosfamida y melfalán, junto el trasplante de médula ósea, se han propuesto para mejorar la supervivencia y disminuir la sintomatología⁽⁶⁴⁾. La azatioprina también se ha barajado como tratamiento de la amiloidosis.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Esta entidad es un trastorno genético autosómico recesivo, caracterizado por episodios recurrentes de fiebre acompañada de peritonitis, pleuritis, artritis o eritema. El episodio suele durar 3 días. La frecuencia de los episodios varía entre una vez por semana o varias veces al año. Una complicación de esta entidad es el depó-

sito de amiloide A (SAA), afectando fundamentalmente el hígado. La enfermedad es típica del área mediterránea, aunque también se han descrito casos en otras zonas como en Estados Unidos y Japón. La enfermedad se manifiesta de manera diferente según las poblaciones, así, en pacientes armenios y japoneses, la pleuritis es más prevalente que la artritis. El motivo de estas diferencias reside en las diferentes mutaciones que se dan según el área geográfica. El diagnóstico en las áreas donde la enfermedad es frecuente es fundamentalmente clínico. La presencia de antecedentes familiares y una buena respuesta a la colchicina son datos a favor de la enfermedad. Los niveles de fibrinógeno, SAA y proteína C reactiva suelen estar elevados, pero carecen de especificidad. En los pacientes que no presentan una clínica típica, se puede realizar un estudio genético. El tratamiento de elección es la colchicina. El pronóstico depende del desarrollo de amiloidosis, el cual, a su vez, está ligado al genotipo de los pacientes y al tratamiento con colchicina⁽⁶⁵⁾.

NEUROFIBROMATOSIS

Es una enfermedad que se produce como consecuencia de la proliferación de células de la cresta neural, que pueden afectar a cualquier órgano. Se transmite con herencia autosómica dominante.

La afectación pulmonar se produce sólo en el tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen), con una incidencia de 1/3.000 individuos, que se caracteriza por la presencia de manchas café con leche en la piel, hamartomas en iris (nódulos de Lisch), neurofibromas cutáneos y en el sistema nervioso central.

En la neurofibromatosis, el tórax y el pulmón pueden verse afectados por diferentes mecanismos; neurofibromas cutáneos y subcutáneos en la pared torácica, cifoescoliosis, deformidades costales, neoplasias torácicas, afectación intersticial e hipertensión pulmonar.

La afectación intersticial en la neurofibromatosis ha sido documentada en diversos casos clínicos, pero su prevalencia exacta, características clínicas y su verdadera interrelación no están del

todo determinados. La edad media ronda los 50 años, con cierta predominancia en los varones. Los síntomas más habituales son la disnea y la tos. La función respiratoria presenta patrón obstructivo y/o restrictivo con disminución de la difusión. La radiografía de tórax puede mostrar bullas más frecuentemente en lóbulos superiores, líneas bibasales y con menos frecuencia patrón en panel. En la TC se pueden objetivar enfisema, quistes, patrón en vidrio deslustrado, bullas y patrón reticular⁽⁶⁶⁾. Histológicamente al principio existe una alveolitis con un infiltrado inflamatorio, y posteriormente se desarrolla fibrosis de los septos alveolares. Se ha descrito una mayor incidencia de carcinoma broncogénico, favorecido por las áreas cicatriciales.

La hipertensión pulmonar asociada a la neurofibromatosis I incluye⁽⁶⁷⁾:

- Inequívoco diagnóstico de neurofibromatosis I.
- Disnea rápidamente progresiva.
- Presión arterial pulmonar sistólica > 60 mmHg.
- Ausencia de otras posibles causas de hipertensión pulmonar.
- Mutaciones BMPR2.
- Pobre pronóstico.

La hipertensión pulmonar se podría justificar debido a una vasculopatía consistente en un engrosamiento de la íntima, con proliferación de fibroblastos, angiogénesis y proliferación plexiforme en vasos de pequeño calibre⁽⁶⁸⁾.

El diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 se confirma cuando se cumplen dos o más de estos criterios⁽⁶⁹⁾:

- Manchas café con leche > 5 mm antes de la pubertad o > 15 mm tras la pubertad en número de 6 o más.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
- Hiperpigmentación en áreas inaccesibles a exposición solar (axilas o ingles).
- Dos o más hamartomas en iris.
- Gliomas en vía óptica.
- Anormalidades óseas típicas.
- Antecedente de parentesco de 1º grado con neurofibromatosis.

El manejo es multidisciplinar, abordando la enfermedad según presentación y el curso evolutivo.

ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

Las enfermedades lisosomales se deben a mutaciones genéticas que producen deficiencia o ausencia de enzimas lisosomales. Como consecuencia hay un paso metabólico deficiente, dando como resultado un depósito de sustrato no metabolizado a nivel de los lisosomas de distintas líneas celulares, dependiendo de la patología. En función del sustrato acumulado, las enfermedades lisosomales se pueden clasificar en varios subtipos. En este apartado se desarrollan someramente las patologías con repercusión pulmonar.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es una lipodosis de glucosilceramida. Es particularmente prevalente entre judíos Ashkenazi en la que se estima una prevalencia de 1:400-1:2.500. La prevalencia en la población general es alrededor 1:50.000⁽⁷⁰⁾. Es una patología de herencia autosómica recesiva, que se produce secundariamente a deficiencias en la actividad de la glucocerebrosidasa. Como consecuencia, se acumulan macrófagos cargados de lípidos (células de Gaucher) en distintos órganos, principalmente el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central. Se han descrito tres cuadros clínicos. El tipo 1 (forma no neuropática), o de adultos, es la más benigna, el tipo 2, de niños, es mortal por la afectación del sistema nervioso central, y el tipo 3 se denomina forma juvenil. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son hepatoesplenomegalia, anemia y afectación ósea⁽⁷¹⁾. El pulmón se puede afectar en todos los subtipos. Es frecuente encontrar alteraciones en la función respiratoria, sin embargo, las formas sintomáticas son infrecuentes. Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la enfermedad de Gaucher afecta al pulmón son múltiples:

- Infiltración intersticial u ocupación alveolar por células de Gaucher, originando un patrón radiológico intersticial o alveolar respectivamente. Las manifestaciones radiológicas más frecuentes incluyen un patrón intersticial reticulonodular o miliar. En la TACAR se puede observar un engrosamiento interlobulillar intersticial difuso, y nódulos interlobulares. Funcionalmente, la alteración más frecuente es la disminución de la capacidad de difusión del CO. Histológicamente, es típica la presencia de células de Gaucher, que infiltran las paredes alveolares y rellenan los espacios aéreos. Estas células son PAS positivas, y se pueden observar también en el lavado broncoalveolar.
- Oclusión capilar por células de Gaucher, y liberación de mediadores vasoconstrictores, originando hipertensión pulmonar.
- Compresión pulmonar extrínseca secundaria a cifoescoliosis y visceromegalias.

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se basa en tres pilares:

- Diagnóstico bioquímico: descenso de la actividad de la glucocerebrosidasa.
- Diagnóstico genético: determinación de cada uno de los alelos responsables de la enfermedad.
- Definición de los marcadores biológicos para seguimiento de la enfermedad (ferritina, gammaglobulinas, fosfatasa ácida tartrato resistente, α -hexosaminidasa).

El tratamiento consiste en la terapia sustitutiva enzimática y/o disminución de sustrato. Se emplea también miglustat (inhibidor de la glucosilceramida sintasa), fármaco indicado en el tratamiento oral de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada y en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo.

El pronóstico es infausto en la enfermedad de Gaucher infantil o tipo 2, falleciendo a los 2 años de vida por alteraciones neurológicas. La forma infantojuvenil o tipo 3 presenta un pronóstico intermedio entre la forma 1 y 2. La más común es el tipo 1 o forma del adulto, cuyo pronóstico es el más favorable⁽⁷⁰⁾.

Enfermedad de Niemann-Pick

Es una enfermedad que se caracteriza por el acúmulo intracelular de esfingomielina en las células del sistema reticuloendotelial (histiocitos azul marino) y del sistema nervioso central, como consecuencia del déficit de esfingomielinasa. Se han descrito seis tipos, que se denominan con las primeras letras del abecedario. En el tipo B, poco frecuente y sin afectación del sistema nervioso central, los pacientes pueden llegar a la edad adulta. Cursa con hepatoesplenomegalia, leucopenia, trombopenia, retraso en el crecimiento, osteoporosis y dislipemia con elevación de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad, favoreciendo un rápido desarrollo de aterosclerosis y afectación coronaria⁽⁷²⁾. Las manifestaciones neurológicas ocurren raras veces. La repercusión pulmonar es frecuente, objetivando afectación intersticial. En el pulmón, las células con esfingomielina se acumulan en los septos alveolares, las paredes bronquiales y la pleura, produciendo un patrón restrictivo progresivo. La clínica consiste fundamentalmente en disnea creciente. Radiológicamente se objetiva un infiltrado intersticial lineal difuso, e infiltrados nodulares de predominio en las bases, así como patrón en panal. En la tomografía de alta resolución puede observarse un patrón en vidrio deslustrado en las regiones pulmonares superiores, y engrosamiento de los septos interlobulares en las zonas basales. También se pueden observar nódulos milimétricos, algunos calcificados. En ocasiones existe una pobre correlación entre los hallazgos radiológicos y la repercusión funcional. Al igual que ocurre en la enfermedad de Gaucher, la hepatoesplenomegalia puede producir compresión pulmonar y alteración restrictiva secundaria⁽⁷³⁾. El diagnóstico se establece por la detección de la deficiencia de la enzima esfingomielinasa y estudio genético. El manejo terapéutico deberá abordar las diferentes manifestaciones de forma multidisciplinar y sintomática. El tratamiento sustitutivo se encuentra en investigación⁽⁷⁴⁾, y actualmente se emplea miglustat para el tratamien-

to de las manifestaciones neurológicas progresivas en pacientes adultos y pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C.

Enfermedad de Pompe o deficiencia de la maltasa ácida

Es una glucogenosis debida a un deficiencia de la α glucosidasa ácida, transmitida de forma autosómica recesiva, cuyas manifestaciones clínicas consisten fundamentalmente en una afectación neuromuscular progresiva. Su prevalencia varía entre 1:40.000-1:600.000 según área geográfica y raza. La repercusión pulmonar puede ocurrir en las primeras fases de la enfermedad, a diferencia de otras enfermedades neuromusculares. La afectación de los músculos espiratorios produce disminución de la capacidad vital, alteración del reflejo tusígeno y menor aclaramiento de las secreciones, con incremento de los procesos infecciosos. Defectos en la función del diafragma ocasionan alteraciones respiratorias durante el sueño e insuficiencia respiratoria. Se han descritos casos de síndrome de apnea de sueño e hipoventilación. La afectación de la musculatura respiratoria es la principal causa de mortalidad en la enfermedad de Pompe.

BIBLIOGRAFÍA

- Schlesinger PA, Leatherman JW. Rheumatology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1161-1165.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 2000;346:752-63.
- Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 2000;15:145-51.
- Bick RL, Jakway J, Baker WF. Deep vein thrombosis: prevalence of etiologic factors and results of management in 100 consecutive patients. *Semin Thromb Hemost.* 1992;18:267-74.
- Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1992;117:997-1002.
- Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1333-44.
- Merckel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med.* 1996;101:576-83.
- Ordi Ros J, O Callaghan AS, Vilardell M. Thrombotic manifestations in the antiphospholipid syndrome. In Asherson RA, Cervera R, Piette JC et al, editors. *The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis.* Amsterdam: Elsevier Science; 2002. p. 145-54.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5 year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1428-32.
- Ford HJ, Roubey RAS. Pulmonary manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Chest Med.* 2010;31:537-545.
- Crowther MA, Ginsberg GS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:1133-8.
- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3:848-53.
- Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *BMJ.* 1983;287:1024-5.
- Espinosa G, Cervera R, Font J, et al. Cardiac and pulmonary manifestations in the antiphospholipid syndrome. *The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis.* Elsevier Science B.V.; 2002. p. 169-88.
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombosis risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000;15:395-9.
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;113:2011-20.
- Gezer S. Antiphospholipid Syndrome. *Dis Mon.* 2003;49:691-742.
- Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, et al. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol.* 1990;17:1292-8.
- Atsumi T, Khamashta MA, Haworth RS, et al. Arterial disease and thrombosis in the antiphospho-

- lipid syndrome: a pathogenic role for endothelin 1. *Arthritis Rheum*. 1998;41:800-7.
20. Galve E, Ordi J, Barquinero J, et al. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid Syndrome. *Ann Intern Med*. 1992;116:293-6.
 21. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1990;335:1541-4.
 22. Leung W-H, Wong K-L, Lau C-P, et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1990;89: 411-9.
 23. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998: a review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus*. 1998;7:555-62.
 24. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: cause of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2568-76.
 25. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, et al. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol*. 2007;34:346-52.
 26. Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2006;5:344-348.
 27. Kelion AD, Cockcroft JR, Ritter JM. Antiphospholipid syndrome in a patient with rapidly progressive fibrosing alveolitis. *Postgrad Med J*. 1995;71:233-5.
 28. Savin H, Huberman M, Kott E et al. Fibrosing alveolitis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994;33: 977-80.
 29. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2382-91.
 30. Wong RC, Favaloro EJ. Clinical features, diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34:295-304.
 31. Augoulea A., Lambrinouidakis I, Christodoulakos G, Thoracic endometriosis syndrome. *Respiration*. 2008;75:113-19.
 32. Joseph J, Reed CE and Sahn SA: Thoracic endometriosis: recurrence following hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and successful treatment with talc pleurodesis. *Chest*. 1994;106:1894-1896.
 33. Inoue T, Kurokawa Y, Kaiwa Y, Abo M, Takayama T, Ansai M, Satomi S: Video assisted thoracoscopic surgery for catamenial hemoptysis. *Chest*. 2001;120:655-658.
 34. Wood DJ, Krishnan K, Stocks P, Morgan E, Ward MJ. Catamenial hemoptysis: a rare cause. *Thorax*. 1993;48:1048-1049.
 35. L'Huillier JP, Salat-Baroux J. A patient with pulmonary endometriosis. *Rev Pneumol Clin*. 2000;58:233-236.
 36. Alifano M, Roth T, Broet SC, Schussler O, Magdeleinat P, Regnard JF. Catamenial pneumothorax. *Chest*. 2003;124:1004-1008.
 37. Espauella J, Armengol J, Bella F, Lain JM, Calaf J. Pulmonary endometriosis: conservative treatment with GnRH agonists. *Obstet Gynecol*. 1991;78:535-537.
 38. Inoue T, Kurokawa Y, Kaiwa Y, Abo M, Takayama T, Ansai M, Satomi S: Video assisted thoracoscopic surgery for catamenial hemoptysis. *Chest*. 2001;120:655-658.
 39. Cassina PC, Hauser M, Kacel G, Imthurn B, Schroder S, Weder W. Catamenial hemoptysis: diagnosis with MRI. *Chest*. 1997;111:1447-1450.
 40. Alifano M, Jablonski C, Kadiri H, et al. Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1048-1053.
 41. Ciriaco P, Negri G, Libretti L, et al. Surgical treatment of catamenial pneumothorax: a single centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8:349-352.
 42. Alifano M, Roth T, Camilleri Broet S, et al. Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest*. 2003;124:1004-1008.
 43. Urban BA, Fishman EK, Goldman SM, et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics*. 1993;13:1295-1308.
 44. Pickford HA, Swensen SJ, Utz JP. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *Am J Roentgenol*. 1997;168:351-355
 45. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis - the Mayo Clinic Experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med*. 1996;124:407-413.
 46. Aylwin A, Gishen P, Copley S. Imaging Appearance of Thoracic Amyloidosis. *J Thorac Imaging*. 2005;20:41-46.

47. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:246-256.
48. Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest*. 1986; 90:827-31.
49. Celli BR, Rubinow A, Cohen AS, Brody JS. Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. *Chest*. 1978;74:543-7.
50. Smith RR, Hutchins GM, Moore GW, Humphrey RL. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloidosis. *Am J Med*. 1979; 66:96-104.
51. Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, Wehunt WD. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110:212-8.
52. Rubinow A, Celli BR, Cohen AS, Rigden BG, Brody JS. Localized amyloidosis of the lower respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118: 603-11.
53. Thompson PJ, Citron KM. Amyloid and the lower respiratory tract. *Thorax*. 1983;38:84-7.
54. Rubinow A, Celli BR, Cohen AS, et al. Localized amyloidosis of the lower respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118:603-611.
55. BoydKing A, Sharma OM and Stevenson K. Localized interstitial pulmonary amyloid: a case report and review of the literature. *Curr Op Pulmonary Med*. 2009;15:517-520.
56. Desai SR, Nicholson AG, Stewart S, et al. Benign pulmonary lymphocytic infiltration and amyloidosis: computed tomographic and pathologic features in three cases. *J Thorac Imaging*. 1997;12:215-220.
57. Yang M, Blutreich A, Das K. Nodular pulmonary amyloidosis with an unusual protein composition diagnosed by fine-needle aspiration biopsy: a case report. 2009; 37:286-289.
58. Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest*. 1986; 90:827-831.
59. Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, et al. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur Respir J*. 1996;9:1569-1571.
60. Abdulla J, Maltbeck N, Birgens H. Localized diffuse AL: amyloidosis. *Ugeskrift for Laeger* 1998; 160:7442-7444.
61. Doshi A, Rodrigues M, Deshpande R, et al. Spontaneous resolution of diffuse alveolar septal amyloidosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2001;43:177-179.
62. Sterlacci W, Veits L, Moser P. Idiopathic systemic amyloidosis primarily affecting the lungs with fatal pulmonary haemorrhage due to vascular involvement. *Pathologic Oncologic Res*. 2009;15:133-136.
63. Eder L, Zisman D, Wolf R. Pulmonary hypertension and amyloidosis: an uncommon association: a case report and review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2007;22:416-419.
64. Rajkumar S, Gertz M. Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;6: 2413-2415.
65. Ben Chetrit E and Toutou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61:1447-1453.
66. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, Webb WR and King TE. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J*. 2007;29:210-214.
67. Stewart DR, Cogan JD, Kramer MR, et al. Is Pulmonary Arterial Hypertension in Neurofibromatosis Type 1 Secondary to a Plexogenic Arteriopathy? *Chest* 2007;132:798-808.
68. Lie JT. Vasculopathies of neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). *Cardiovasc Pathol*. 1998;7:97-108.
69. Ferner R, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44:81-88.
70. Baldellou A, Fernández de la Puebla, Matía M, et al. Actualización en Enfermedad de Gaucher. En: Pérez Calvo JI(ed). *Actualizaciones El Médico*. Madrid: Sanidad y ediciones S.L.; 2008. p. 7-55.
71. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: new developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):3968-73.
72. Simpson W, Mendelson D, Wasserstein M, and Mc Govern M. Imaging manifestations of Niemann_Pick disease type B. *AJR* 2010;194: W12-W19.
73. Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, et al. Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. *Radiology*. 2006;238: 339-345.
74. Alizon C, Beucher AB, Gourdiere AL, Lavigne C. Type B Niemann Pick disease: clinical description of three patients in a same family. *Rev Med Interne*. 2010;31:562-5.

Índice de autores

Araceli Abad Fernández

Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

Carlos Almonacid Sánchez

Hospital Universitario de Guadalajara

Carlos José Álvarez Martínez

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Itziar Fernández Ormaechea

Fundación Jiménez-Díaz Capiro. Madrid

Christian García Fadul

Servicio de Neumología.

Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid)

Javier Gaudó Navarro

Servicio de Neumología.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Beatriz Gil Marín

Sección de Neumología.

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla (Madrid)

M^a Antonia Gómez Mendieta

Hospital Universitario de la Paz. Madrid

Beatriz Jara Chinarro

Sección de Neumología.

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla (Madrid)

M^a Carmen Juárez Morales

MIR 3^{er} año de Neumología.

Hospital General Gregorio Marañón/ Universidad Complutense de Madrid

Rosalía Laporta Hernández

Servicio de Neumología.

Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

Cristina López García-Gallo

Servicio de Neumología.

Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

Eva Mañas Baena

Servicio de Neumología.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid

César Augusto Noriega Rocca

MIR 3^{er} año de Neumología.

Hospital General Gregorio Marañón/ Universidad Complutense de Madrid

Esteban Pérez Rodríguez

Servicio de Neumología.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Luis Puente Maestú

Jefe de Sección de Pruebas de Función Respiratoria y

Broncoscopia. Hospital General Gregorio Marañón/

Universidad Complutense de Madrid

Olga Rajas Naranjo

Servicio de Neumología.

Hospital de la Princesa. Madrid.

M^a Teresa Río Ramírez

Sección de Neumología.

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla (Madrid)

Marcel José Rodríguez Guzmán

Fundación Jiménez-Díaz Capiro. Madrid

Carmen Delia Romera Cano

Hospital Universitario de la Paz. Madrid

M^a de los Ángeles Ruiz Cobos

Servicio de Neumología. Hospital de la Princesa. Madrid

Ana Santiago Recuerda

Hospital Universitario de la Paz. Madrid

Índice de materias

A Cromegalia 75, 79

Amebiasis 110, 111

Amiloidosis 75-78, 127, 132-135

Amiodarona 9, 15, 16, 32, 124

Anticoagulante lupico 144

Anticuerpos

anti-membrana basal glomerular 31

anticardiolipina 128, 131

anticitoplasma de neutrófilo 19, 28

Artritis reumatoide 20, 24, 31, 32, 54, 78, 83, 84, 87, 88, 132-134

Ascariidiosis 98

Asma 19-23, 28, 43-46, 69, 70-73, 78, 80, 98, 101, 102

Candidiasis 108

Cifoescoliosis 63-65, 79, 135, 137

Cirrosis biliar primaria 53

Colangitis esclerosante 24, 54

Criptococosis 109

Criptosporidiosis 111

Deficiencia de la maltasa ácida 138

Dermatomiositis 58, 83, 84, 91

Diabetes mellitus 69, 73-75, 79, 81

Diálisis 26, 28, 31, 35-41, 75, 129

Distrofia muscular 57, 58, 64

Edema agudo pulmón 9, 12, 37, 76

Endometriosis torácica 127, 131, 132

Enfermedad

depósito lisosomal 136

Gaucher 75, 78, 129, 136, 137, 140

Goodpasture 33

inflamatoria intestinal 24, 43, 46, 47

injerto contra huésped 118, 144

mixta del tejido conectivo 32, 83, 84, 92

Niemann-Pick 137, 138

Pompe 79, 138

Equinococosis 96, 97

Esclerodermia 32, 53, 83, 84, 89

Esclerosis lateral amiotrófica 57, 58, 61

Espondilitis anquilopoyética 83, 84

Esquistosomiasis 95, 100, 107, 129

Estrongiloidosis 96, 99, 100

Fiebre mediterránea familiar 127, 135

Filariasis 101, 113

Helminto 101

Hemoglobinopatías 115

Hemorragia alveolar difusa 19, 20, 28, 31-34, 84, 86, 118, 125, 130, 135

Hidatidosis 96-98, 112

Hipertensión

portopulmonar 43, 52

pulmonar 9, 13, 14, 20, 28, 39, 40, 52, 53, 69, 79, 85-87, 100, 101, 115, 116, 128-130, 135-137

Hipo/hipertiroidismo 79

Histoplasmosis 104-106, 113

Hongos 25, 33, 79, 103, 106, 112, 121, 122

Insuficiencia

cardiaca congestiva 9, 85,

renal aguda 34, 35

renal crónica 28, 31, 35-38, 75, 129

Leishmaniosis 96, 111

Lesión alveolar 9

Lupus eritematoso sistémico 24, 32, 54, 83, 84, 127, 130

Malaria 112, 114

Malnutrición 74, 81

Microlitiasis alveolar 75

Mucormicosis 109

Neoplasias hematológicas 116, 119, 124

Neurofibromatosis 64, 127, 129, 135, 136, 140

Obesidad 5, 43, 64, 66, 69-81

Paciente inmunosuprimido 119-124

Paragonimiasis 98, 99, 107

Poliangeitis microscópica 34

Polimiositis 31, 32, 83, 84, 91

Presión espiratoria máxima 60, 92

Presión inspiratoria máxima 40, 61, 92

Proteinosis alveolar 75, 76, 120, 124

Protozoos 96, 109, 111, 112

Reflujo gastroesofágico 43-46, 73, 90

Síndrome antifosfolípido 127, 128, 131

Síndrome catastrófico antifosfolípido 127, 130

Síndrome del prendimiento 118, 119

Síndrome hepatopulmonar 43, 49, 51

Síndrome Klinefelter 80

Síndrome Sjögren 53, 83, 134

Síndrome torácico agudo 115

Síndromes linfoproliferativos 116

Síndromes mieloproliferativos crónicos y agudo 116

Toracoplastia 63, 64

Toxoplasmosis 96, 110, 114

Trasplante médula ósea 96, 110, 119, 135

Trasplante pulmonar 32, 48, 117, 120-124

Vasculitis 5, 19-34, 41, 86-92, 129

Vasculitis de Churg Strauss 19-22

Vasculitis de Takayasu 19, 28

Vasculitis de Wegener 20, 26

Ventilación mecánica no invasiva 12, 61, 66-68, 122