

PATOLOGÍA RESPIRATORIA

PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Manual de Tratamientos

Manual de Tratamientos

Celia Zamarro García
Javier de Miguel Díez
Rodolfo Álvarez-Sala Walther



PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Manual de tratamientos

Celia Zamarro García
Javier de Miguel Díez
Rodolfo Álvarez-Sala Walther



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin la autorización por escrito del editor.

Edita: Gráficas Enar, S.A.

ISBN: 978-84-692-5048-8

Dep. Legal: M-35473-2009

Abad Fernández, A.

Servicio de Neumología. Hospital de Getafe. Madrid.

Aguilar Pérez, M.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Ali García, I.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Almonacid Sánchez, C.

Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

Alonso Plasencia, M.

Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Álvarez Martínez, C.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Álvarez-Sala Walther, J. L.

Servicio de Neumología.

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

Álvarez-Sala Walther, R.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Amor Alonso, S.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Ancochea Bermúdez, J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Arnalich Jiménez, M. B.

Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

Aspa Marco, J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Azcárate Perea, L.

Servicio de Cirugía Torácica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Bellido Reyes, Y.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Benavides Mañas, P.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Beteta Gorriti, G.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Bravo Bravo, J. L.

Servicio de Cirugía Torácica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Buendía García, M^a J.

Servicio de Neumología. Hospital Infanta Leonor. Madrid.

Cabañero Sánchez, A.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Calatayud Gastardi, J.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Calle Rubio, M.

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Callol Sánchez, L.

Servicio de Neumología. Hospital de la Defensa. Madrid.

Campo Cañaveral de la Cruz, J. L.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Campos Téllez, S.

Servicio de Neumología. Hospital de la Defensa.

Cano Pumarega, I.

Servicio de Neumología. Hospital De Getafe. Madrid

Canseco González, F.

Servicio de Neumología.

Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Cardenas Gómez, J.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Carpio Segura, C. J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Charles Sam Cerna, A.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Chillón Martín, M^a J.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Crowley Carrasco, S.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

de Lucas Ramos, P.

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

de Miguel Díez, J

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

de Vicente Antúnez, S. I.

Servicio de Cirugía Torácica. Fundación Jiménez Díaz Capió. Madrid.

del Pozo Rivas, R.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

del Puerto Cano Aguirre, M^a

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Díaz Campos, R. M.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Díaz de Aauri Rodríguez de los Ríos, M. J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Díaz Lobato, S.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Díaz-Agero, P.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Donado Uña, J. R.

Servicio de Neumología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid.

Echave-Sustaeta, J. M^a .

Servicio de Neumología del Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Escribano Gimeno, I.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Feliz Rodríguez, D.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Fernández Martín, E.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Ferreira Moreno, A.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Flandes Aldeiturriaga, J.

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Flórez Martín, S.

Servicio de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Fuentes Alonso, M.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Galera Martínez, R.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Gallardo Carrasco, J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

García Angulo, J.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

García Fadul, C.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

García Río, F.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

García Romero de Tejada, J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Gaudó Navarro, J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Girón Moreno, R.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Gómez Carrera, L.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Gómez de Antonio, D.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Gómez de Terreros Sánchez, F. J.

Servicio de Neumología. H. de la Defensa. Madrid.

Gómez García, R. M^a

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Gómez García, T.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Gómez Punter, R. M.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

González Aragonese, F.

Servicio de Cirugía Torácica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

González Casaurran, G.

Servicio de Cirugía Torácica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

González Garrido, F.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Granda Orive, I.

Servicio de Neumología. Hospital de la Defensa. Madrid.

Guzmán Robles, E.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

Hernando Sanz, A.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Hisado Díaz, M^a D.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Isea Viña, J.

Servicio de Cirugía Torácica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Izquierdo Alonso, J. L.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

Izquierdo Patrón, M.

Servicio de Neumología. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid.

Jara Chinarro, B.

Sección de Neumología del Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid.

Jareño Esteban, J.

Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa. Madrid.

Jiménez Castro, D.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Jiménez Fernández, M.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Jiménez Hiscock, L.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital de Getafe. Madrid.

Jiménez Ruiz, C.

Unidad Especializada de Tabaquismo.

Instituto de Salud Pública. CAM. Madrid.

Jodra Sánchez, S.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Juárez Morales, M^a C.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Juretschke Moragues, M^a A.

Servicio de Neumología. Hospital De Getafe. Madrid.

Kopečna, D.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Linares Asensio, M^a J.

Servicio de Neumología. Hospital de Alcorcón. Madrid.

Llontop Guzmán, C.

Servicios de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

López Encuentra, Á.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

López García-Gallo, C.

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

López Viña, A.

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Máiz Carro, L.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Martín Carbajo, M^a C.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Martín de Nicolás Serrahima, J. L.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Martín de San Pablo, A.

Servicio Neumología. Fundación Jiménez Díaz Capio. Madrid.

Martínez Cerón, E.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Martínez Martínez, A.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Meneses Pardo, J. C.

Servicio de Neumología. Servicio de Cirugía Torácica.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Mínguez Clemente, P.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Morales Chacón, B.

Servicio de Neumología.

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

Moreno Balsalobre, R.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Moreno Mata, N.

Servicio de Cirugía Torácica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Muguruza Trueba, I.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Nieto Barbero, A.

Servicio de Neumología.

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

Noriega Rocca, C.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Ochoa Alba, J. M.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ojeda Castillejo, E.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Olivares Revilla, J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Peces-Barba Romero, G.

Servicio Neumología. Fundación Jiménez Díaz Capio. Madrid. CIBER de enfermedades respiratorias.

Pérez Rodríguez, E.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Pinedo Sierra, C.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Piñeiro Martínez, M^a

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Prados Sánchez, C.

Servicios de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Puente Maestu, L.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Rajas Naranjo, O.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Ramírez Prieto, M^a T.

Servicio de Neumología. Hospital Infanta Sofía. Madrid.

Rebolledo Diminich, X.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Risco Rojas, R.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Rodríguez Gallego, J. P.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

Rodríguez González-Moro, J. M.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Rodríguez Hermosa, J. L.

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Romero Ribate, D.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Sánchez Mellado, D.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Sánchez Muñoz, R. M^a

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Segrelles Calvo, G.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Sequeiros González, A.

Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.

Simón Adiego, C.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Solano Reina, S.

Servicio de Neumología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Steen, B.

Servicio de Neumología. Hospital Fundación de Alcorcón. Madrid.

Sueiro Bendito, A.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Torres García, A. J.

Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Trisan Alonso, A.

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Usseti Gil, P.

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Varela de Ugarte, A.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Vasquez Gambasica, Z.

Servicio de Neumología. Hospital de Getafe. Madrid.

Vicente Antunes, S. I.

Servicio de Cirugía Torácica. Fundación Jiménez Díaz Capiro. Madrid.

Vicente Verdú, R.

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Villar Álvarez, F.

Servicio Neumología. Fundación Jiménez Díaz Capiro. Madrid.

CIBER de enfermedades respiratorias.

Villasante Fernández-Montes, C.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Villena Garrido, V.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Wagner Struwing, C.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Yat-Wah Pun Tam

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Zamarro García, C.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Zapatero Gaviria, J.

Servicio de Cirugía Torácica. Fundación Jiménez Díaz Capió. Madrid.
CIBER de enfermedades respiratorias.

Zudaire, S.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

“Patología Respiratoria: Manual de tratamientos” es un nuevo libro que viene a enriquecer el cada vez mayor patrimonio bibliográfico con el que cuenta la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID). Como siempre volvemos a optar por un formato mixto, en el soporte papel clásico y en soporte electrónico a través de nuestra web (www.neumomadrid.org) para permitir su descarga en los modernos soportes portátiles tipo Palm o similares, lo que hace factible su consulta en cualquier momento y en cualquier lugar. No es fácil encontrar una obra de consulta de estas características que hace posible tomar decisiones de forma rápida y acertada, ante situaciones concretas de la práctica clínica diaria. Elaborar un manual de estas características fue la propuesta que los residentes de NEUMOMADRID hicieron llegar a la Junta Directiva de la Sociedad, propuesta que fue inmediatamente apoyada.

El resultado ha sido esta obra que, en mi calidad de presidente de la Sociedad, tengo el placer de presentar. El libro ha sido coordinado por Celia Zamarro que es la Vocal que representa a los médicos residentes de neumología y de cirugía torácica de la Sociedad. Sirvan estas líneas para destacar su buen hacer, su capacidad de trabajo y sacrificio y su profesionalidad, ya que no ha sido tarea fácil coordinar a tan gran número de autores de los diversos hospitales que conforman la red sanitaria de Madrid y de Guadalajara. Es un hecho importante, y es un logro que se repite en todas las actividades de NEUMOMADRID, conseguir una representación plural de los hospitales ya que tanto en esta como en otras actividades se da pie a que participe un gran número de socios. Siguiendo esta línea de actuación, en esta obra han participado todos los Residentes de Neumología y Cirugía Torácica de NEUMOMADRID, que han sido adecuadamente tutelados por especialistas experimentados. Esto ha supuesto un gran trabajo editorial para los coordinadores pero, a la vez, ha dotado a la obra de una gran riqueza, al recoger el conocimiento científico de nuestra comunidad, el cual se ha reflejado en los diferentes algoritmos de actuación elaborados.

El libro aborda los problemas que con mayor frecuencia se presentan en la evaluación, diagnóstico y sobre todo el tratamiento de los diferentes procesos respiratorios y, aunque inicialmente se pretendía un compendio de guías-ficha de actuación, el grupo coordinador optó por el formato final que se presenta, el cual, además de aportar estas guías, ofrece el soporte científico de las mismas con una exposición clara, sintética y actualizada de los tratamientos de las principales enfermedades respiratorias, siempre a la luz de la bibliografía fundamental disponible. Conseguir este engranaje en un libro conciso como el que se presenta, ha requerido un esfuerzo especial por parte de todos los autores, pero este esfuerzo alcanza su significado a la vista del resultado obtenido, resultado que sin duda hará de este manual una herramienta de consulta de referencia, no solo para los residentes de neumología, a los que iba inicialmente destinado, sino para todos los miembros

de la sociedad y, fuera de esta, para todos aquellos profesionales de la medicina implicados en el tratamiento de pacientes con enfermedades respiratorias.

Agradecer a GSK el patrocinio de la obra y el apoyo que ha venido brindando a NEUMOMADRID desde su constitución hace ya más de 15 años y que no dudamos continuará, impulsando nuevos e interesantes proyectos. Pero los laboratorios están hechos de personas y no puedo dejar de manifestar mi gratitud personal a José Luís Díez Paredes y a Luís Miguel Parada, claros defensores de este tipo de proyectos y siempre dispuestos a colaborar con la neumología .

José Miguel Rodríguez González-Moro
Presidente NEUMOMADRID

El progreso continuo de los conocimientos médicos y de los procedimientos terapéuticos en patología respiratoria nos exige a todos un esfuerzo constante para mantener la competencia clínica en la atención integral al paciente respiratorio. Éste es el principal motivo que nos ha impulsado a elaborar un manual de actualización terapéutica en el campo de la patología respiratoria más prevalente.

Es una gran satisfacción presentarnos este “Manual de Tratamientos en Patología Respiratoria” que ha sido coordinado por la Vocalía MIR, el ex Presidente del Comité Científico y el ex Presidente de la Sociedad, y que ha contado con el apoyo incondicional de la Junta Directiva. Sin duda, la importancia y singularidad de este proyecto es la participación en este manual de todos los residentes de Neumología y Cirugía Torácica de NEUMOMADRID, supervisados por expertos de reconocido prestigio de la Sociedad.

El objetivo de este manual es realizar una exposición clara, sintética y actualizada de los tratamientos de los principales procesos respiratorios. La experiencia del éxito de los dos manuales precedentes nos ha hecho elegir este formato de algoritmos y figuras de consulta rápida para transmitir el conocimiento científico de nuestra Sociedad y servir de guía útil para la toma de decisiones rápidas y acertadas en el tratamiento de los procesos respiratorios.

Esperamos que este manual sea de gran utilidad para todos los médicos residentes de Neumología y Cirugía Torácica, para los neumólogos y cirujanos torácicos y para todos los facultativos que realizan atención a los pacientes respiratorios.

Gracias al laborioso trabajo de todos los autores y colaboradores, que se refleja en la calidad de este manual. Esperamos que impulse la elaboración de nuevos proyectos.

Dra. Celia Zamarro García
Vocal MIR de NEUMOMADRID

Agradecimientos

Al Dr. Rodolfo Álvarez-Sala, como Editor y ex Presidente de NEUMOMADRID, al Dr. Javier de Miguel Díez como Editor y principal guía de esta obra por todo su apoyo, y a la Junta Directiva de NEUMOMADRID por el consejo y estímulo constantes.

A todos los residentes, tutores y autores que han participado en la elaboración de este manual dotándola de una gran riqueza científica.

A aquellos que sin ser autores han colaborado en la recogida, y elaboración del manual, especialmente a Sonsoles, nuestra secretaria.

A los laboratorios GSK por la ayuda que nos brindan en nuestra formación a los neumólogos y cirujanos torácicos.

A todos los lectores, deseando que esta obra cumpla sus expectativas.

Dra. Celia Zamarro García
Vocal MIR de NEUMOMADRID

TRASTORNOS DE LA VÍA AÉREA

- 1. Algoritmos en el compromiso de la vía aérea superior** 21
G. González Casaurran, L. Azcárate Perea, J. Isea Viña,
N. Moreno Mata
- 2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica** 31
M. Fuentes Alonso, M^a C. Juárez Morales, J. de Miguel Díez,
B. Jara Chinarro, J. M^a Echave-Sustaeta
- 3. Asma bronquial** 39
P. Mínguez Clemente, C. García Fadul, A. López Viña, F. García Río
- 4. Bronquiectasias** 49
C. Pinedo Sierra, J. García Romero de Tejada, R. Girón Moreno,
S. Flórez Martín
- 5. Fibrosis quística** 59
M. Alonso Plasencia, C. Zamarro García, A. Sequeiros
González, L. Máiz Carro
- 6. Infecciones de la vía aérea superior** 67
J. Olivares Revilla, S. Zudaire, L. Gómez Carrera, F. Canseco
González

PATOLOGÍA INFECCIOSA DEL APARATO RESPIRATORIO

- 7. Neumonía adquirida en la comunidad** 73
R. M. Gómez Punter, O. Rajas Naranjo, J. Aspa Marco
- 8. Neumonía nosocomial** 85
P. D. Benavides Mañas, S. Jodra Sánchez, C. Álvarez Martínez,
J. Flandes Aldeiturriaga
- 9. Manual de tratamiento de las infecciones respiratorias en el paciente inmunodeprimido** 93
A. Trisán Alonso, I. Ali García, C. López García-Gallo,
C. García Fadul, P. Ussetti Gil
- 10. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa y micobacterias atípicas** 99
D. Romero Ribate, D. Feliz Rodríguez,
C. Villasante Fernández-Montes, S. Díaz Lobato

- 11. Micobacterias ambientales** 111
 B. Morales Chacón, M. A. Nieto Barbero,
 F.J. Gómez de Terreros Sánchez, J. L. Álvarez-Sala Walther
- 12. Micosis pulmonares**..... 125
 M. Aguilar Pérez, X. Rebolledo Diminich, J. R. Donado Uña

ENFERMEDADES INTERSTICIALES PULMONARES

- 13. Fibrosis pulmonar idiopática**..... 137
 D. Kopečna, J. Gaudó Navarro, C. Wagner Struwing,
 A. Sueiro Bendito
- 14. Neumonías intersticiales idiopáticas**..... 147
 E. Ojeda Castillejo, J. García Angulo, L. Puente Maestu,
 F. González Aragonese
- 15. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a trastornos del tejido conectivo**..... 157
 T. Gómez García, M^aJ. Chillón Martín, M^a J. Buendía García,
 M^a J. Linares Asensio
- 16. Sarcoidosis pulmonar** 165
 C. Martín Carbajo, M^a del Puerto Cano Aguirre,
 G. Segrelles Calvo, J. Ancochea Bermúdez.
- 17. Proteinosis alveolar. Histiocitosis X pulmonar. Linfangioleiomiomatosis**..... 175
 R. M. Díaz Campos, G. Beteta Gorriti, V. Villena Garrido,
 J. Jareño Esteban
- 18. Eosinofilia pulmonares** 185
 A. Martínez Martínez, E. Guzmán Robles, J. Gallardo Carrasco,
 L. Callol Sánchez

TRASTORNOS OCUPACIONALES Y AMBIENTALES

- 19. Tabaquismo** 193
 S. Campos Téllez, I. Granda Orive, S. Solano Reina,
 C. Jiménez Ruiz
- 20. Neumoconiosis** 205
 I. Cano Pumarega, Z. Vasquez Gambasica, A. Abad Fernández,
 M.A. Juretschke Moragues
- 21. Neumonitis por hipersensibilidad**..... 217
 M^a Piñeiro Martínez, I. Escribano Gimeno, F. González Garrido,
 M. Calle Rubio
- 22. Toxicidad pulmonar por agentes exógenos**..... 223
 R. Galera Martínez, E. Martínez Cerón, R. Álvarez- Sala Walther,
 J. L. Rodríguez Hermosa

ENFERMEDADES DE LA PLEURA Y EL MEDIASTINO

23. **Derrame pleural** 231
A. Hernando Sanz, A. Charles Sam Cerna, B. Steen,
E. Pérez Rodríguez
24. **Neumotórax** 239
A. Cabañero Sánchez, J. M. Ochoa Alba,
I., Muguza Trueba, J. Zapatero Gaviria
25. **Enfermedades del mediastino.** 245
R. Risco Rojas, M. Jiménez Fernández, Yat-Wah Pun Tam,
J. L. Bravo Bravo

PATOLOGÍA NEOPLÁSICA

26. **Neoplasias pulmonares y pleurales primarias y metastásicas...** 257
R. M. Díaz Campos, J. C. Meneses Pardo,
J. L. Martín de Nicolás Serrahima, Á. López Encuentra

ENFERMEDADES VASCULARES PULMONARES

27. **Tratamiento de la trombosis venosa profunda y la tromboembolia de pulmón** 267
R. M^a Gómez García, D. Sánchez Mellado, M. Izquierdo Patrón,
D. Jiménez Castro
28. **Hipertensión arterial pulmonar** 279
M. B. Arnalich Jiménez, J. P. Rodríguez Gallego, C. Almonacid
Sánchez, J. L. Izquierdo Alonso
29. **Vasculitis pulmonares** 293
C. J. Carpio Segura, C. Llontop Guzmán, C. Prados Sánchez,
M^a T. Ramírez Prieto

TRASTORNOS DE LA VENTILACIÓN

30. **Tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)...** 299
R. Del Pozo Rivas, M^a D. Hisado Díaz,
M.J. Díaz de Atauri Rodríguez de los Ríos
31. **Síndrome de obesidad-hipoventilación** 307
A. Ferreira Moreno, C. Noriega Rocca, J. M. Rodríguez
González-Moro, P. de Lucas Ramos
32. **Enfermedades torácogenas y neuromusculares** 315
A. Martín de San Pablo, S. I. Vicente Antunes, F. Villar Álvarez,
G. Peces-Barba Romero

OTROS

33. **Nódulo pulmonar solitario** 325
E. Fernández Martín, R.M^a Sánchez Muñoz,
J. Calatayud Gastardi, A. J. Torres García
34. **Traumatismos torácicos** 331
S. Amor Alonso, R. Moreno Balsalobre, L. Jiménez Hiscock,
C. Simón Adiego

35. Tratamiento de las malformaciones respiratorias más frecuentes	339
R. Vicente Verdú, J. Cardenas Gómez, Y. Bellido Reyes, P. Díaz-Agero	
36. Transplante pulmonar	359
J. L. Campo Cañaveral de la Cruz, S. Crowley Carrasco, D. Gómez de Antonio, A. Varela de Ugarte	
Índice.....	369

1. Algoritmos en el compromiso de la vía aérea superior

G. González Casaurran, L. Azcárate Perea,
J. Isea Viña, N. Moreno Mata

Entendemos por vía aérea superior aquella porción de la anatomía que se extiende desde labios y narinas a primer anillo traqueal. La primera porción de la vía aérea es redundante pudiendo circular el aire inhalado por vía nasal u oral; sin embargo, a nivel de orofaringe se reúnen ambas. Las obstrucciones más frecuentes y que suponen compromiso vital son aquellas que tiene lugar a partir de la orofaringe, concretamente en la laringe. Podemos así mismo distinguir entre obstrucción aguda (de horas de evolución) y crónica (de días o semanas de evolución). En la Tabla 1 y 2 figuran etiologías de ambos procesos.

TABLA 1. Causas de obstrucción aguda de vía aérea superior.

Infecciones

- Laringotraqueobronquitis viral y bacteriana (Crup)
- Abscesos parafaríngeos y retrofaríngeos
- Amigdalitis lingual (la amígdala lingual es una anomalía congénita rara pero causa reconocida de intubación fallida)
- Infecciones, hematomas, o abscesos de la lengua o del suelo de la boca (Por ejemplo, Angina de Ludwig)
- Epiglotitis (también conocida como supraglotitis)

Neoplasias

- Cáncer de laringe
- Cáncer de hipofaringe y lengua

Agentes físicos y químicos

- Cuerpos extraños
- Lesiones térmicas (calor y frío)
- Lesiones cáusticas (ácidos y álcalis)
- Toxinas inhaladas

Alérgicas / Idiopáticas: incluyendo angioedema por IECA's, o el edema angioneurótico

Traumáticas: traumatismo contuso o penetrante en vía aérea superior

TABLA 2. Causas de obstrucción crónica de vía aérea superior.

1. Congénitas:

Laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, estenosis subglótica congénita, hemangioma subglótico, laringocele, atresia de coanas, paladar hendido, meningocele, glioma, quiste del dorso nasal...

2. Adquiridas:

- Infecciones: papilomatosis laríngea, tuberculosis laríngea
 - Neoplasias
 - Inflamatorias: Granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide, enfermedad por reflujo gastro-esófago-laríngeo
 - Traumáticas: traumatismo contuso o penetrante en vía aérea superior, Estenosis post-intubación / post-traqueotomía, lesiones caústicas o por inhalación
 - Otras: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, hipertrofia adenoidea
-

El abordaje terapéutico va a depender principalmente del tiempo de instauración de la obstrucción.

OBSTRUCCIÓN AGUDA DE VÍA AÉREA SUPERIOR (OAVAS).

El compromiso agudo de la vía aérea superior es una emergencia médica, que en caso de no resolverse puede derivar en hipoxia, encefalopatía hipoxémica y/o muerte.

Clínicamente se presenta con los siguientes síntomas y signos:

- **Voz alterada.** Ronquera y afonía sugieren afectación laríngea. La presencia de una voz gangosa sugiere obstrucción supraglótica. Un llanto débil y la ausencia de "stop glótico" orientan hacia una parálisis de cuerdas vocales.

- **Odinofagia / disfagia.**

- **Utilización de musculatura accesoria típica.** Clásicamente se describe que la obstrucción de vía aérea superior en contraste con los procesos respiratorios más distales, se asocia a retracción de la región supraesternal y de la línea media de la región cervical.

- **Estridor.** La presencia de este signo supone la presencia de una obstrucción/estrechamiento de la vía aérea superior al 50%. El estridor inspiratorio es típico de obstrucciones supraglóticas, mientras que el estridor bifásico lo es de laringe gloto-subglótica o de tráquea extratorácica. El estridor espiratorio es típico de compromiso a nivel de árbol traqueobronquial intratorácico.

El **diagnóstico** de obstrucción aguda de VAS es un diagnóstico inicialmente clínico, que se confirma con la realización de nasofaringoscopia flexible +/- broncoscopia rígida o flexible (también se realizan para favorecer la intubación, obtener muestras microbiológicas, y con objetivo terapéutico).

En algunos casos (cuerpos extraños, valoración prequirúrgica, celulitis cervicofacial, fibrobroncoscopio no disponible...) puede estar indicada la realización de pruebas radiológicas (radiografía posteroanterior y lateral cer-

vical, TC cervicotorácico), aunque hay que tener en cuenta el elevado riesgo de obstrucción completa durante la realización de las mismas.

El manejo inicial de estos pacientes incluye:

- Colocar al paciente en **posición de seguridad** (sedestación a 40° / decúbito lateral si está inconsciente).

- **Oxigenoterapia de alto flujo** (con mascarilla tipo venturi ó mascarilla con reservorio, con aire humedecido). En algunos centros se ha utilizado una mezcla de helio y oxígeno (Heliox 80:20) que traspasa la zona obstrucción con mayor facilidad (se ha utilizado con éxito en el tratamiento del estridor post-extubación en pacientes politraumatizados pediátricos).

- **Asegurar una vía aérea permeable.** A este respecto, la presencia de estridor es un signo ominoso. Así, si bien en niños menores de 8-10 años su presencia puede revertirse con tratamiento médico, en niños mayores y adultos requiere el establecimiento inmediato de una vía aérea artificial (frecuentemente mediante cricotiroidotomía). Podemos diferenciar dos grupos en los pacientes con OAVAS que van a requerir vía aérea artificial: aquellos pacientes que mantienen la vía aérea permeable con oxigenación adecuada, y aquellos que no son capaces de ello. Los primeros se manejan con el protocolo de **vía aérea difícil** y los segundos con el de **vía aérea fallida** (Figuras 1 y 2).

- **Corticoterapia.** Es especialmente útil en determinados procesos inflamatorios como: crup, epiglotitis, celulitis cervicofacial, ó angioedema. Dexametasona y budesonida (i.m, i.v, o inhalada) son efectivas en el tratamiento del crup, disminuyendo los síntomas, el número de readmisiones hospitalarias, y el tiempo de ingreso. También resultan útiles en algunas obstrucciones neoplásicas. *Crup:* Dexametasona 0,6 mg/kg +/- 0,15mg/kg/6h im/iv. Budesonida nebulizada: 1-2 mg cada 12 horas. *Angioedema:* Hidrocortisona 500 mg /6-8h ó 100-200mg /2-6h im/iv.

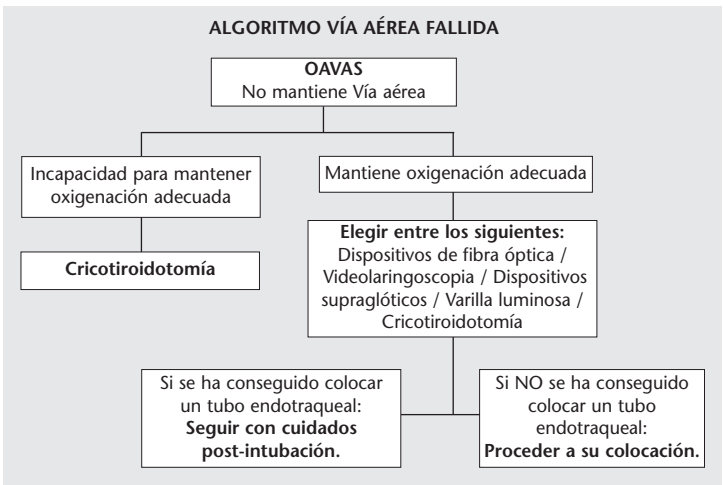


FIGURA 1. Algoritmo Vía aérea fallida.

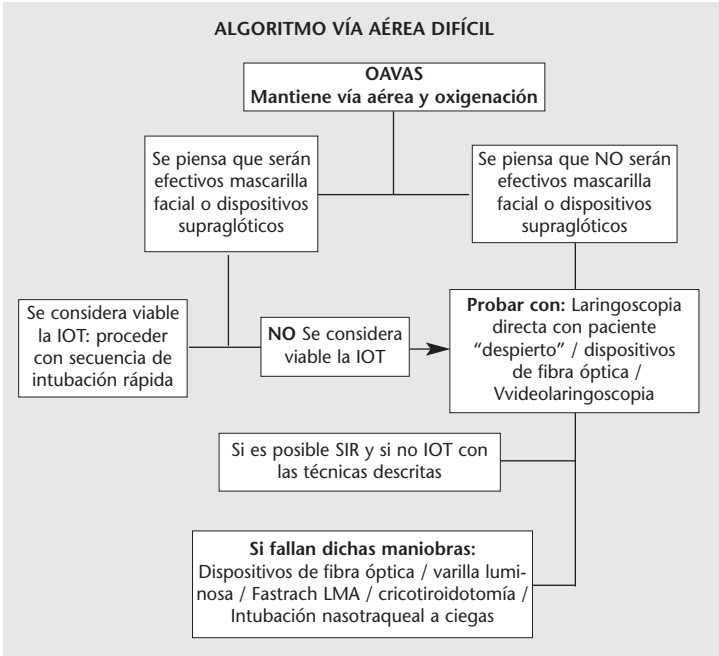


FIGURA 2. Algoritmo vía aérea difícil.

IOT: intubación orotraqueal. SIR: secuencia de intubación rápida. Dispositivos de fibra óptica: principalmente intubación con fibrobroncoscopio. Dispositivos supraglóticos: mascarilla laríngea. Fastrach LMA: mascarilla laríngea Fastrach.

- **Antibioterapia.** Utilizar en procesos infecciosos como celulitis / abscesos cervicofaciales, crup bacteriano, o epiglotitis. Se recomienda obtener muestra de secreciones para antibiograma.

- **Adrenalina.** Su utilización en forma de nebulizaciones o menos frecuentemente s.c o im, puede demorar o hacer innecesario el establecimiento de una vía aérea artificial en algunos procesos, a saber: crup, epiglotitis, edema angioneurótico, o angioedema. Tiene efecto limitado en el tiempo (unas 2 horas inhalada), y puede tener efecto rebote. *Adrenalina inhalada:* 1-4 mg (1-4 ml de solución 1:1000) + 4-5 ml de suero salino fisiológico en 15 minutos, repetir hasta cada 4 horas. *Adrenalina s.c o i.m:* 200-500 microgramos, repetir cada 15 minutos si no hay efecto hasta 1,5 mg.

Circunstancias especiales:

La presencia de **traumatismo penetrante o contuso cervical** puede producir OAVAS de forma repentina. Por ello, ante el menor signo de obstrucción proceder a la intubación del paciente, preferiblemente con fibrobroncoscopio o videolaringoscopia, preparando simultáneamente el campo

quirúrgico para una posible cricotiroidotomía o traqueotomía urgente. En los pacientes con fractura o aplastamiento laríngeo, exposición cartilaginosa, enfisema subcutáneo en aumento o hemorragia en vía aérea se debe proceder a la exploración quirúrgica del cuello, previa realización de traqueotomía.

Ante la presencia de OAVAS por **tumor faríngeo o laríngeo** se prefiere la realización de intubación con fibrobroncoscopio / broncoscopio rígido a la cricotiroidotomía por el riesgo de sangrado y diseminación local.

Un caso especial de OAVAS es la presencia de un **cuerpo extraño** en la vía aérea. En aquellos pacientes con **obstrucción incompleta** el paciente se debe trasladar a quirófano para la extracción del cuerpo extraño mediante fibrolaringoscopia o fibrobroncoscopia. En ausencia de dichos medios se puede intentar la realización en el servicio de urgencias de laringoscopia directa con el paciente "despierto" para la extracción del mismo.

Los pacientes con **obstrucción completa** se presentan con afonía, asfíxia y desaturación en segundos o minutos tras su instauración. El algoritmo a seguir viene descrito en la Figura 3. Inicialmente se debe comenzar realizando la maniobra de Heimlich hasta que el paciente quede inconsciente o se desobstruya. A continuación, se procede a la realización de laringoscopia directa (el paciente esta inconsciente y presenta a menudo parálisis flácida,

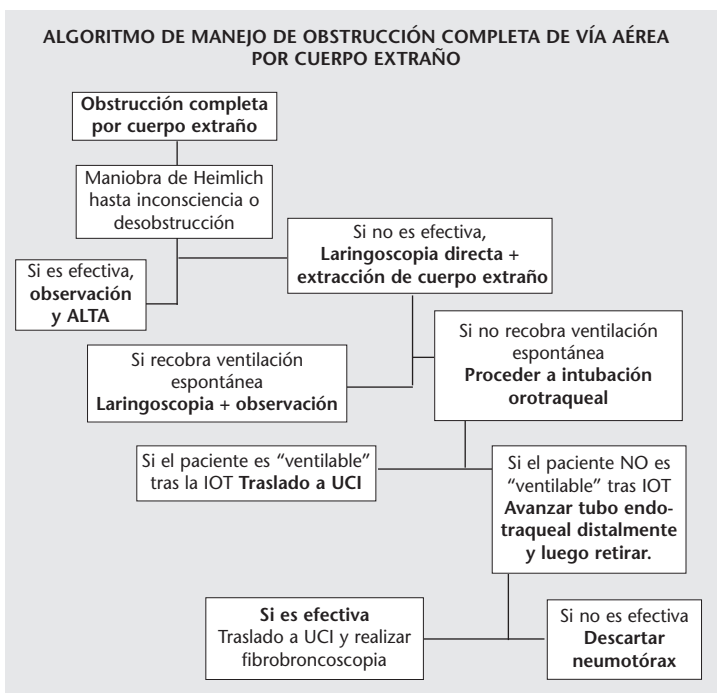


FIGURA 3. Algoritmo de manejo de obstrucción completa de vía aérea por cuerpo extraño

no requiriendo premedicación, ni debe preoxigenarse con mascarilla facial, debido al riesgo de desplazarlo distalmente). Gracias a esta técnica se puede extraer gran parte de los cuerpos extraños localizados por encima de la glotis. En caso de no poder extraer un cuerpo extraño supraglótico, lo indicado es la realización de cricotiroidotomía de urgencia. Si no se logra extraer, por estar subglótico, se debe proceder a la intubación orotraqueal, el tubo desplazará el cuerpo extraño hacia unos de los árboles bronquiales desapareciendo la situación de compromiso vital.

Si el paciente continúa siendo "inventilable" el paso siguiente es descartar un neumotórax realizando toracocentesis bilateral con aguja. En el caso de que el cuerpo extraño quede encallado en tráquea subglótica, las posibilidades de supervivencia son casi nulas.

OBSTRUCCIÓN CRÓNICA DE VÍA AÉREA SUPERIOR (OCVAS).

La manifestaciones clínicas son similares a las que aparecen en los cuadros agudos, presentando en general, una evolución de semanas o meses. Las etiologías más frecuentes son: neoplasias, estenosis post-intubación o post-traqueotomía, y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

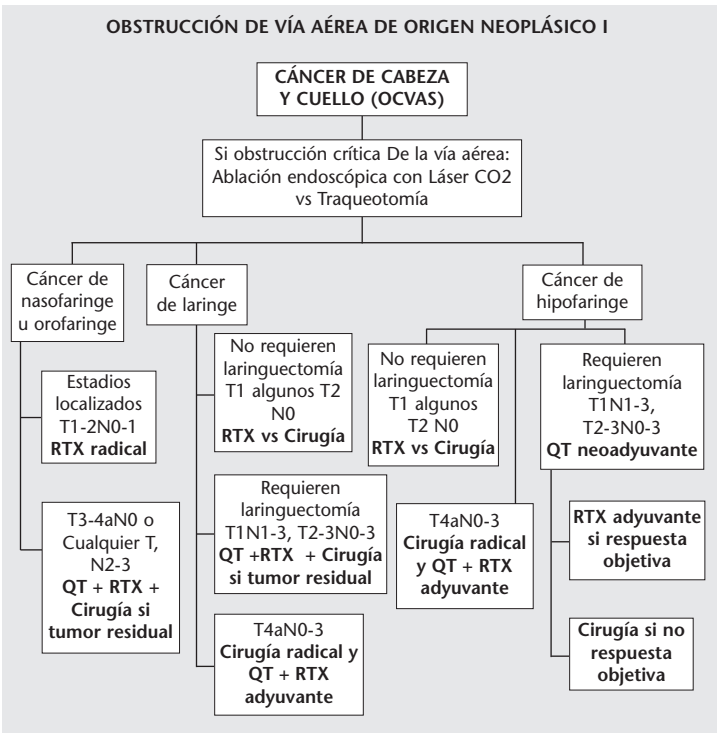


FIGURA 4. Obstrucción de vía aérea de origen neoplásico I

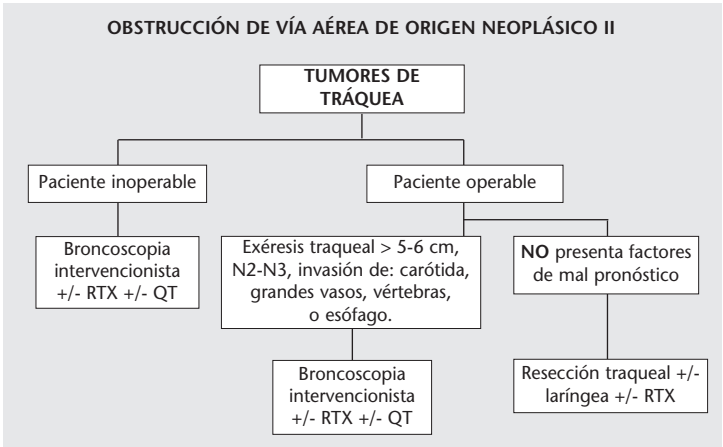


FIGURA 5. Obstrucción de vía aérea de origen neoplásico II
 QT Quimioterapia, RTX Radioterapia.

El manejo diagnóstico incluye diferentes pruebas que se deben realizar en función de la anamnesis y exploración física. En caso de sospechar un SAHS se debe realizar una polisomnografía.

Si se sospecha patología orgánica, se debe realizar fibrolaringoscopia y/o fibrobroncoscopia. Otras pruebas de imagen a realizar en esta situación pueden ser el TC o la RM cervical.

El tratamiento de la obstrucción de **origen neoplásico** depende de su localización y de la extensión. En el caso de tumores de cabeza y cuello, la presencia de síntomas de obstrucción de vía aérea suele suponer lesiones localmente avanzadas (T3, T4), y se asocia frecuentemente a neoplasias de laringe supraglótica y subglótica. Los pacientes que se presentan con esta patología deben ser valorados por un ORL. En la figura 4 se muestra un algoritmo de tratamiento de estos pacientes. Por otro lado, el tratamiento de los tumores traqueales es controvertido (Figura 5). En pacientes inoperables funcionalmente o irreseables, la broncoscopia intervencionista utilizando electrocoagulación, láser, o crioterapia, asociada a la colocación de prótesis traqueales es una buena solución. La cirugía se reserva para casos muy seleccionados en centros con experiencia en su tratamiento.

Una patología frecuente que produce obstrucción crónica de la vía aérea superior en niños es la **hipertrofia adenoidea**. Las indicaciones absolutas de cirugía (adenoidectomía) son: presencia de SAHS o cor pulmonale. Otras indicaciones relativas son: otitis medias o sinusitis de repetición y malformación craneofacial secundaria; todo ello en el contexto de hipertrofia adenoidea confirmada con rinoscopia posterior o radiografía lateral de cavum. Además hay que apuntar que se deben intervenir preferiblemente después de los 5 años de edad.

El tratamiento de las **estenosis laringotraqueales benignas** se basa en la broncoscopia intervencionista y/o cirugía. La broncoscopia intervencio-

nista puede evitar la realización de traqueotomías urgentes, mediante la dilatación de la estenosis en obstrucciones agudas de la vía aérea.

En los cuadros subagudos/crónicos a la hora de elegir una u otra técnica debemos realizar inicialmente una valoración funcional del paciente. Pacientes con escasa reserva cardiorrespiratoria se beneficiarán de un abordaje menos agresivo como es la broncoscopia intervencionista (ablación de la zona estenótica con láser CO₂, y endoprótesis traqueales). En

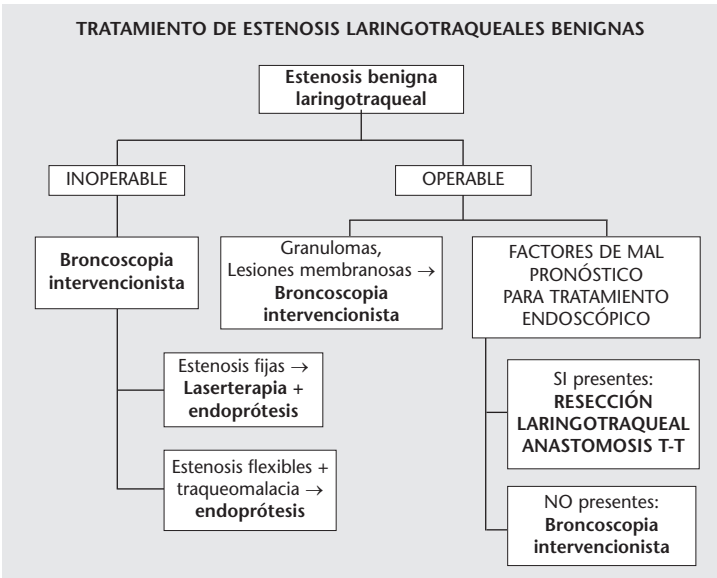


FIGURA 6. Tratamiento de estenosis laringotraqueales benignas.

aquellos pacientes operables, a la hora de decidir un abordaje endoscópico o quirúrgico hay que evaluar los factores asociados con fracaso terapéutico en la broncoscopia intervencionista, a saber: estenosis cicatricial circunferencial; longitud mayor de 10 mm; grado de obstrucción III-IV de Myer-Cotton (estenosis >70%), presencia de traqueomalacia, destrucción cartilaginosa, y cicatrización en la entrada posterior de la laringe con fijación aritenoidea.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bailey B.J, Calhoun K.H, Derkay C.S, Friedman N, Gluckman J. Head and neck surgery – otolaryngology, 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. Capítulo 59, Controversies in upper airway obstruction.
2. Grillo HC. Surgery of the trachea and bronchi. BC Decker Inc, 2004.
3. Myer CM 3rd, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994 Apr; 103 (4 Pt 1):319-23.

Algoritmos en el compromiso de la vía aérea superior

4. Monnier P, George M, Monod ML, Lang F. The role of the CO₂ laser in the management of laryngotracheal stenosis: a survey of 100 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 Aug; 262(8):602-8. Epub 2005 Jul 15.
5. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Head and Neck cancers V2.2008. <http://www.nccn.org>.
6. Simpson GT, Strong MS, Healy GB, Shapshay SM, Vaughan CW. Predictive factors of success or failure in the endoscopic management of laryngeal and tracheal stenosis, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91:384-8.
7. Walls R.M. *Manual of emergency airway management*, 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Capítulo 1, The emergency airway management. Capítulo 27, Trauma. Capítulo 30, Distorted airways and acute upper airway obstruction. Capítulo 36, Foreign body in the adult airway.

2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

M. Fuentes Alonso, M^a C. Juárez Morales, J. de Miguel Díez,
B. Jara Chinarro, J. M^a Echave-Sustaeta

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la de mayor prevalencia e impacto socioeconómico de todas las alteraciones respiratorias. Se trata de una enfermedad prevenible y tratable, con repercusión sistémica, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica, poco reversible, al flujo aéreo. Se asocia a una reacción inflamatoria anómala de la vía aérea frente a partículas o gases nocivos, fundamentalmente frente al humo del tabaco. Supone un grave problema de salud pública debido a su elevada prevalencia y morbimortalidad y al importante consumo de recursos sanitarios que genera. Así, según datos del estudio IBERPOC, la prevalencia global de la EPOC en España es del 9,1% en individuos con edades comprendidas entre los 40 y 69 años. La prevalencia aumenta en relación con el sexo (más elevada en los varones), la edad (mayor en individuos de edad superior a 60 años) y el consumo de tabaco, medido por el índice paquetes-año (más alta en los fumadores de más de 30 paquetes-año). En relación con su morbimortalidad, ocupa el cuarto lugar en los países desarrollados y se cree que su frecuencia y mortalidad aumentarán significativamente en los próximos años, debido a la persistencia del hábito tabáquico en los varones, a su incremento en las mujeres y a factores demográficos como el aumento de la esperanza de vida. Por otra parte, esta enfermedad supone aproximadamente un 10-12% de las consultas de atención primaria y un 35-40% de las de neumología.

En este capítulo se aborda el tratamiento de la EPOC, tanto en la fase estable como en las agudizaciones de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

Medidas generales

Abandono del tabaco

Es la principal medida preventiva para evitar el desarrollo y la progresión de la EPOC en todos los estadios evolutivos. Se ha demostrado que el abandono del hábito tabáquico puede reducir la pérdida de función pulmonar (medida por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo -FEV₁- en la espirometría) y disminuir la tos y la producción de esputo. En pacientes sensibilizados y motivados para dejar de fumar, pero con un grado moderado o alto de dependencia nicotínica, es preciso tratar la dependencia tabáquica como una enfermedad crónica.

Dentro del tratamiento farmacológico de la deshabituación tabáquica puede utilizarse la terapia de sustitución de nicotina (parches, chicles, com-

primidos o spray nasal de nicotina), el bupropion (antidepresivo que ha demostrado ser eficaz para ayudar al abandono del tabaco) o la vareniclina, un agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ ¹.

Vacunaciones

La administración anual de la vacuna antigripal reduce la mortalidad y el número de hospitalizaciones durante los periodos epidémicos, por lo que se recomienda en todos los pacientes con EPOC². La vacuna antineumocócica puede utilizarse en pacientes con EPOC de 65 ó más años, especialmente en aquellos con obstrucción grave, ya que reduce la posibilidad de bacteriemia y previene la aparición de neumonías.

Tratamiento farmacológico

Fármacos broncodilatadores

Los broncodilatadores de acción corta (bromuro ipratropio y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta: salbutamol y terbutalina) son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas. Se recomienda su empleo a demanda cuando de forma circunstancial exista deterioro sintomático.

En todos aquellos pacientes que precisan broncodilatadores de acción corta de forma regular, deben utilizarse broncodilatadores de acción prolongada (salmeterol, formoterol y bromuro de tiotropio) porque han demostrado: disminución de la disnea, mejoría de la calidad de vida, disminución de las exacerbaciones, disminución de las hospitalizaciones, incremento de la capacidad de esfuerzo y disminución de la hiperinsuflación asociada al esfuerzo.

Los agonistas β_2 -adrenérgicos de corta duración (salbutamol, terbutalina) tienen un inicio rápido de acción (15-20 minutos) y una vida media corta (3-6 horas). Pueden ser utilizados tanto a demanda como de forma regular, asociados a otros broncodilatadores. Los de acción prolongada (salmeterol, formoterol, bambuterol) tienen un mecanismo de acción similar a los de acción corta, pero su vida media es de 12 horas.

Los anticolinérgicos no poseen prácticamente absorción sistémica, por lo que sus efectos secundarios son menores. Al igual que los anteriores, existen anticolinérgicos de corta y larga duración de acción. El mayor inconveniente de los de acción corta (ipratropio) es su vida media (4-8 horas), lo que hace que sea preciso utilizarlos varias veces al día, con la dificultad en la cumplimentación terapéutica que esto conlleva.

En un estudio recientemente publicado³ (UPLIFT) el tiotropio (anticolinérgico de acción prolongada) demostró que las mejorías en la función pulmonar, calidad de vida y exacerbaciones se mantienen durante cuatro años, aunque no demostró modificación de la pendiente de caída del FEV₁ (objetivo principal del estudio).

El tratamiento con metilxantinas produce una mejoría clínica y espirométrica leve. Estos agentes deben incorporarse al tratamiento de los pacientes con EPOC sintomáticos como fármacos de segunda línea, siempre que con su introducción sea posible apreciar una mejoría clínica significativa sin la aparición de efectos secundarios destacables. En el momento actual se defiende la utilización de dosis inferiores a las tradicionales, en función de su mecanismo de acción a través de la histona deacetilasa.

Corticoides

En cuanto al tratamiento corticoideo, existen dos vías de administración:

a) Corticoides inhalados: su uso, en los pacientes con EPOC moderada y grave, reduce el número de exacerbaciones, mejora la calidad de vida, y produce un ligero incremento en el FEV₁. Las dosis máximas recomendadas, por encima de las cuales no existe evidencia de mayor beneficio terapéutico, son 800 mg/día de budesonida y 1000 mg/día de fluticasona. La respuesta a los glucocorticoides inhalados no es predecible por la respuesta a glucocorticoides sistémicos o por el resultado de la prueba broncodilatadora. Entre los efectos secundarios derivados de su uso se encuentra la candidiasis oral.

b) Corticoides orales. El uso crónico de glucocorticoides por vía sistémica no está indicado. En pacientes muy evolucionados se podría considerar su uso prolongado, aunque en ese caso será preciso utilizar la dosis más baja posible y evaluar el riesgo de osteoporosis para recomendar la profilaxis adecuada, sobre todo si el paciente tiene más de 65 años.

Combinaciones de glucocorticoides inhalados y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada

En pacientes con EPOC moderada y grave, la combinación de glucocorticoides y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada produce una mejoría adicional de la función pulmonar y los síntomas y una reducción mayor de las exacerbaciones.

Recientemente se ha publicado el estudio TORCH⁴, realizado en pacientes con FEV₁ menor de 60% y con un seguimiento de 3 años, y ha confirmado un impacto positivo de la combinación salmeterol-fluticasona sobre el deterioro de la calidad de vida y las exacerbaciones y también sobre la función pulmonar, con menor descenso del FEV₁. Sin embargo, la mejoría en la supervivencia (objetivo principal del estudio) no ha alcanzado el nivel de significación estadística establecido.

Estas combinaciones están indicadas en los pacientes con EPOC moderada y grave, en los que presentan más de una exacerbación anual y cuando su retirada produce deterioro clínico.

Otros tratamientos farmacológicos

No existen evidencias que permitan recomendar el uso de estimulantes respiratorios, antibióticos profilácticos, antileucotrienos ni nedocromil sódico. La administración de n-acetilcisteína puede reducir el número de exacerbaciones en pacientes no tratados con glucocorticoides inhalados.

La administración de alfa-1-antitripsina purificada está indicada en pacientes con fenotipo homocigoto PiZZ que cursan con enfisema pulmonar y presentan niveles séricos bajos de esta enzima.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico incluye la oxigenoterapia domiciliaria, la rehabilitación respiratoria, la ventilación no invasiva (VNI) y el tratamiento quirúrgico. A continuación se describe cada una de estas medidas terapéuticas.

Oxigenoterapia domiciliaria

El empleo de oxigenoterapia continua domiciliaria mejora la supervivencia en pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria. Debemos indicarla en pacientes con una $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg o en aquellos con una PaO_2 entre 55 y 60 mmHg cuando se acompaña de poliglobulia (hematocrito $> 55\%$), hipertensión pulmonar y/o signos de insuficiencia cardíaca derecha. El objetivo es mantener una $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg o una $\text{SaO}_2 > 90\%$.

Su indicación debe realizarse con el paciente en situación estable y tras la realización de dos gasometrías arteriales separadas entre sí, al menos, 3 semanas. El efecto de la oxigenoterapia depende de la duración de su administración; así si se emplea 18 horas/día el efecto será mayor que si se empleara sólo 15 horas/día. Durante el seguimiento puede utilizarse la pulsioximetría, con el fin de mantener una saturación de O_2 superior al 90%. Existen varias fuentes de administración. Sería deseable que, para su domicilio, se le proporcionara al paciente un concentrador.

Rehabilitación respiratoria

La rehabilitación respiratoria mejora los síntomas, la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo de estos individuos, por lo que se recomienda su empleo cuando el paciente sigue limitado por síntomas a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo. Además, se ha demostrado que esta medida disminuye la utilización de los servicios sanitarios y los ingresos hospitalarios, mejora el índice BODE y es coste-efectiva.

Los programas de rehabilitación deben incluir el entrenamiento de las extremidades inferiores y superiores e incorporar componentes de educación. El entrenamiento de los músculos respiratorios no debe recomendarse rutinariamente pero puede considerarse en situaciones de debilidad muscular respiratoria.

Simplemente la actividad física y el ejercicio físico habitual son beneficiosos para los pacientes con EPOC y han demostrado reducción de la mortalidad y de la necesidad de hospitalización.

Ventilación domiciliaria

La ventilación domiciliaria en la EPOC estable puede aplicarse de forma no invasiva o invasiva mediante traqueostomía. Aunque no existen indicaciones definitivas sobre el empleo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la EPOC estable, los datos disponibles orientan a su utilidad en un subgrupo muy concreto de pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica⁵. Por sus menores efectos secundarios y comodidad, en la actualidad se considera como primera elección la VMNI aplicada con presión positiva.

Tratamiento quirúrgico

En situaciones muy específicas puede plantearse el tratamiento quirúrgico del paciente con EPOC. Las técnicas empleadas tienen una elevada morbilidad postoperatoria, por lo que la selección de los pacientes debe ser muy cuidadosa. Pueden realizarse 3 tipos de intervenciones:

- a) Bullectomía: recomendada cuando existe una sola bulla que ocupa 1/3 del hemotórax, con un FEV₁ inferior al 50% y evidencia de restricción sobre el pulmón normal, en pacientes que mantienen un nivel normal de PCO₂ y una aceptable capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DLCO).
- b) Cirugía de reducción de volumen pulmonar: se considera especialmente para pacientes seleccionados con enfisema heterogéneo de predominio en lóbulos superiores, baja tolerancia al esfuerzo y FEV₁ y DLCO por encima del 20%. En estos pacientes permite mejorar la función pulmonar, aumentar la tolerancia al esfuerzo y mejorar la calidad de vida, e incluso incrementar la supervivencia.
- c) Trasplante pulmonar: produce mejoría significativa en la función pulmonar, el intercambio de gases, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida. Puede ser uni o bipulmonar, y para su valoración influye la comorbilidad del paciente, así como los protocolos de cada área de trasplante. En cualquier caso, siempre debe tenerse en cuenta la edad del paciente, el valor del FEV₁, la PaCO₂, la presencia de enfisema y la existencia de hipertensión pulmonar.

TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

Tratamiento

El tratamiento puede administrarse de forma extrahospitalario u hospitalaria.

Tratamiento extrahospitalario

Es el tratamiento de elección sobre todo en los pacientes con EPOC leve-moderada, pero también se permite en aquellos con EPOC grave si no exis-

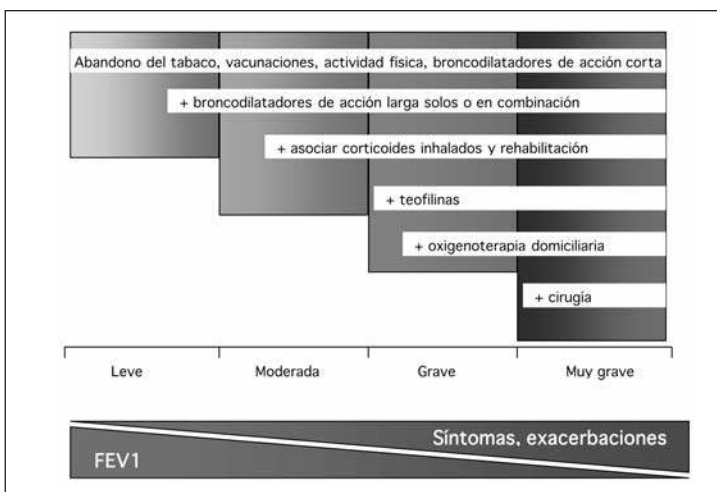


Figura 1. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

ten criterios de hospitalización. Consiste en optimizar el tratamiento habitual (Figura 1)⁶, a base de broncodilatadores de acción rápida en dosis altas y con una mayor frecuencia de la habitual. No es obligatorio incluir en el tratamiento los corticoides, aunque pueden mantenerse si el paciente ya los usaba de forma inhalada como terapia de base. Además pueden añadirse corticoides sistémicos en la EPOC grave y en el caso de que no exista mejoría del paciente con EPOC leve-moderada. Si se emplean, no se recomienda mantenerlos más de 14 días pues, por encima de ese tiempo, su administración no se asocia a una mejor evolución y, sin embargo, sí produce un aumento de los efectos adversos. La dosis recomendada es de 0,5 mg/kg/día en dosis única matutina durante 7-10 días⁹.

Es importante tener en cuenta que si se va a tratar al paciente de forma extrahospitalaria es obligatorio hacer un seguimiento a las 24-72 horas ya que, si la evolución no es favorable, habría que indicar un ingreso hospitalario.

Tratamiento extrahospitalario

La reagudización de la EPOC requiere en determinadas circunstancias la hospitalización. El ingreso hospitalario está indicado, de entrada, en la EPOC muy grave y en cualquier gravedad de la EPOC que se asocie a comorbilidad grave, taquipnea (> 30 respiraciones/minuto), uso de musculatura accesoria, cor pulmonare descompensado, cianosis, encefalopatía hipercapnica, imposibilidad de control en el domicilio del paciente y necesidad de descartar otras patologías. También, como se ha señalado anteriormente, está indicado en aquellos enfermos que no mejoran a las 24 horas del comienzo del tratamiento ambulatorio, presentando empeoramiento gasométrico y clínica de disnea intensa¹⁰.

El tratamiento en el hospital debe comenzar con la administración de broncodilatadores a dosis elevada en nebulización, añadiendo los corticoides sistémicos desde el principio y reduciendo las dosis de éstos de una forma progresiva. Los corticoides orales pueden utilizarse en dosis mayores y por vía endovenosa, aunque no se ha demostrado que ésta última práctica sea más beneficiosa que la utilización oral en dosis menores. En aquellos pacientes que desde el principio no respondan a la broncodilatación, puede plantearse la adición de aminofilinas intravenosas, aunque en la actualidad su uso es controvertido.

En presencia de insuficiencia respiratoria debe administrarse oxigenoterapia. Cuando, a pesar del tratamiento farmacológico y la oxigenoterapia, el paciente presenta acidosis respiratoria, debe asociarse VMNI que, en estas situaciones, ha demostrado una disminución de la mortalidad, una reducción de la necesidad de intubación y una disminución de la estancia media. Otros beneficios observados son: mejoría más rápida del pH, PaCO₂, PaO₂, disnea y frecuencia respiratoria, disminución de las complicaciones y de la estancia media en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y reducción considerable de los costes sanitarios. Aunque la mayor parte de los casos pueden manejarse con VMNI, en determinadas circunstancias puede ser necesario recurrir a la ventilación invasiva⁶.

Otro aspecto a tener en cuenta en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC es la antibioticoterapia. El hecho de iniciar esta modalidad terapéu-

tica en un episodio de reagudización de la EPOC tiene como objetivo primordial la reducción de la densidad de población bacteriana en la secreción bronquial, al menos por debajo del umbral que indica purulencia del esputo. El tratamiento antibiótico puede iniciarse tanto en atención extrahospitalaria como en el hospital, si existe indicación para ello. La exacerbación que requiere hospitalización tiene una mortalidad más elevada por lo que, en estas circunstancias, se recomienda ampliar las indicaciones de los antibióticos y de los corticoides orales. En este último caso el espectro de los gérmenes a cubrir es más amplio y pueden utilizarse por vía endovenosa.

Hay indicación de inicio de tratamiento con antibiótico en el caso de que exista esputo purulento franco o cambios en las características del esputo, que tienden a estar relacionados con aumento de la purulencia (criterios de Anthonisen). Hay que reseñar que la purulencia del esputo es mayor cuanto más grave es el grado de obstrucción al flujo aéreo del paciente. Así pues tiene sentido que a veces, en los enfermos más graves, se inicie la antibioterapia sin que dependa tanto de los síntomas acompañantes⁷.

El tipo de antibioterapia a recibir depende de la gravedad de la EPOC (determinada por el FEV₁), la existencia o no de comorbilidad significativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o cardiopatía) y el riesgo de participación de *P. aeruginosa* en la agudización (establecido por el antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos tres meses o en más de cuatro ocasiones en el último año) (Tabla 1)¹⁰.

Prevención

La prevención de las exacerbaciones es uno de los objetivos principales de la EPOC. Existen diversas estrategias para ello. Las que han demostrado

TABLA 1. Clasificación de los pacientes EPOC y pauta de tratamiento antibiótico empírico recomendada en las exacerbaciones en función de los microorganismos más probables.

Grupo	Definición	Factor de riesgo	Microorganismo más probable	Antibiótico de elección	Alternativa	Duración del tratamiento
I	FEV ₁ >50% (leve-moderada)	Sin comorbilidad	<i>H. Influenzae</i> <i>S. Pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-clavulánico	Cefditoreno	5-7 días
		Con comorbilidad*	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino **	Amoxicilina-clavulánico	5-7 días
II	FEV ₁ ≤50% (grave o muy grave)	Sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>				
		Con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> *	Los mismos más <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino Ciprofloxacino **	B-lactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i> ***	10 días

*Consultar comorbilidad y criterios de riesgo de infección por *P. aeruginosa* en el texto.

Considerar la vía parenteral si el paciente requiere ingreso hospitalario. *Cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem.

ser eficaces son dejar de fumar, optimizar el tratamiento de la EPOC durante la fase estable, pautar tratamiento con corticoides inhalados si el valor del FEV₁ es menor del 50%, administrar vacunación antigripal y antineumocócica, realizar tratamiento antibiótico erradicador y con corticoides orales en las agudizaciones, emplear rehabilitación respiratoria y realizar educación sanitaria con un plan de autocuidados de la enfermedad. Otras estrategias que, sin embargo, no han demostrado eficacia, son la administración de inmunomoduladores, antioxidantes y mucolíticos¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD000146.
2. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008; 44:271-81.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-89.
5. Echave-Sustaeta JM, García Luján R, Pérez Pérez V. Controversias en ventilación mecánica domiciliaria: el paciente con EPOC estable. En: De Lucas Ramos P, Jareño Esteban JJ, editores. *Monografías NEUMOMADRID 2007. Ventilación mecánica no invasiva*. Madrid: Ergon SA, 2007. pp.129-38.
6. De Miguel J, Chillón MJ, Buendía MJ, Echave-Sustaeta JM. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: De Miguel J, Álvarez-Sala R, editores. *Manual clínico de neumología y cirugía torácica*. 2ª Edición. En prensa.
7. Fernández de Cano N, Izquierdo JL, Molina J, Sanchez L. Tratamiento. En: Rodríguez JM, Molina J, editores. *Procedimientos en enfermedades respiratorias*. 1ª edición. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación SL, 2009. pp. 41-52.
8. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MA, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113:1542-48.
9. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1941-7.
10. García-Rodríguez JA, Mensa J, Picazo JJ, Miravittles M, Monsó E, Moya Mir MS, et al. Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20:93-105.

3. Asma bronquial

P. Mínguez Clemente, C. García Fadul, A. López Viña, F. García Río

INTRODUCCIÓN

No hay una definición precisa de asma utilizándose como tal una descripción de sus características clínicas y fisiopatológicas. De una forma pragmática, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)¹ la define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción medicamentosa o espontáneamente.

El asma es una enfermedad fácilmente controlable en la mayoría de los pacientes. A pesar de ello, varios estudios muestran que en la práctica solamente un tercio consigue un buen control². Las causas de esta brecha entre lo que se puede conseguir y lo que se consigue realmente son múltiples, entre ellas que los médicos no prescriban tratamientos adecuados o que los pacientes no se adhieran a estos. Por lo tanto un correcto tratamiento y una buena adhesión terapéutica llevarían a un mejor control de la enfermedad en la vida real.

El objetivo del tratamiento es conseguir evitar o reducir lo máximo posible las manifestaciones clínicas y funcionales de la enfermedad así como la aparición de situaciones de riesgo, como las crisis y las hospitalizaciones. El control del asma se debe definir, por lo tanto, como la situación en la que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo como respuesta al tratamiento.

En este capítulo además del tratamiento para conseguir y mantener el control se describirá el tratamiento de las exacerbaciones.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Hay cuatro puntos esenciales en el cuidado del paciente con asma que contribuyen a mantener el control a largo plazo:

Conseguir el control lo más pronto posible

Es frecuente que cuando los pacientes acuden a la consulta estén con síntomas o incluso con una crisis. En estas condiciones deberá considerarse prescribir una pauta corta de glucocorticoides orales (GCO) junto con glucocorticoides inhalados (GCI) o la asociación GCI con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada (AA- β_2 -AL). Esto será siempre necesario en pacientes muy sintomáticos o con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) o un flujo espiratorio máximo (FEM) por debajo del

80% del valor de referencia. En el resto, según la clínica actual y la historia previa, se podría empezar en el escalón de tratamiento más adecuado a su gravedad o a su grado de control. El objetivo siempre será alcanzar el control lo más rápido posible. De otra forma, existe el riesgo de no conseguir el control y utilizar estrategias de subida de fármacos que llevan a un excesivo tratamiento y a la percepción por parte del paciente de escasa eficacia de los fármacos, lo que le llevará muy probablemente a un mal cumplimiento.

Medir el grado de control en todas las visitas de seguimiento

Resulta necesario medir el grado de control en todas las visitas de seguimiento ya que el tratamiento se ajustará en función al control de la enfermedad. La GEMA¹ propone una clasificación de control (Tabla 1) donde se incluyen síntomas, función pulmonar y número de crisis. Además, añade unos cuestionarios validados para medir dicho control^{3,4}.

Actualmente, también se deberían hacer determinaciones de óxido nítrico exhalado para disponer de un parámetro de inflamación y así poder mantener bien controlados no sólo síntomas y función pulmonar sino también la inflamación, lo que probablemente ayudará a realizar las estrategias de bajada de fármacos con mayor éxito⁵.

Mantener el control a largo plazo

Una vez conseguido el control de la enfermedad, este debe mantenerse a largo plazo con la mínima medicación posible. Para conseguir este objetivo, además de subir o bajar escalones en el tratamiento farmacológico, también es necesario actuar sobre el resto de factores que influyen en el control.

TABLA 1. Clasificación del asma por el nivel de control según la GEMA¹.

	Bien controlada (Todos los siguientes)	Parcialmente controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2/semana	> 2/semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de alivio (rescate)	Ninguna o ≤ 2/semana	> 2/semana	
Función pulmonar - FEV ₁ - PEF	> 80% del valor teórico > 80% del mejor valor personal	< 80% del valor teórico < 80% del mejor valor personal	
Cuestionarios validados de síntomas - ACT - ACQ	≥ 20 ≤ 0,75	16 – 19 ≥ 1,5	≤ 15 no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	≥ 1/ semana

El tratamiento de mantenimiento tiene a su vez cuatro puntos:

a) *Mantener el control con la mínima medicación posible.*

Dependiendo del grado de control, los pacientes recibirán un tratamiento de mantenimiento u otro utilizando una pauta escalonada como la que recomienda la GEMA¹ (Tabla 2).

Una vez que el asma está bien controlada debe realizarse una estrategia de bajada de fármacos hasta conseguir mantener el control con la mínima medicación posible. No existen estudios que demuestren cuál es el mejor método para hacerlo. La GEMA¹ propone ajustar el tratamiento a la baja cuando se mantiene un buen control durante tres meses.

No hay unos criterios definidos para saber cuál es el escalón más adecuado inicialmente para un paciente concreto. Cuando se utilizan GCO para “conseguir el control lo más pronto posible” el escalón inicial tiene poca importancia, ya que tras la retirada de GCO la mayoría de pacientes se quedarán con GCI a dosis media y un AA- β_2 -AL (es decir, se inicia en el escalón 3). En los casos de asma con pocas crisis, síntomas leves y escaso deterioro funcional, se puede empezar en el escalón 2.

Los GCI constituyen los fármacos más eficaces para el asma. Son tratamiento de elección en todos los pacientes con asma excepto los que tienen una enfermedad intermitente, que usarán exclusivamente agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (AA- β_2 -AC) a demanda.

Muchos pacientes están bien controlados con dosis bajas de GCI de forma continua, especialmente aquellos con enfermedad de reciente comienzo. En los pacientes que no están bien controlados con dosis bajas de GCI, la combinación de estos fármacos con AA- β_2 -AL es mejor que doblar

TABLA 2. Tratamiento escalonado propuesto en la GEMA 2009¹.

		Pasos terapéuticos					
		←					→
		Retroceder					Avanzar
Tratamiento de mantenimiento	De elección	Paso 1	Paso 2 Glucocorticoide inhalado a dosis bajas	Paso 3 Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + BAAP	Paso 4 Glucocorticoide inhalado a dosis medias + BAAP	Paso 5 Glucocorticoide inhalado a dosis altas + BAAP	Paso 6 Glucocorticoide inhalado a dosis altas + BAAP + glucocorticoides orales
	Otras opciones		Antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + Antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + Antileucotrieno	Añadir Antileucotrieno y/o Teofilina y/o Omalizumab*	Añadir Antileucotrieno y/o Teofilina y/o Omalizumab*
A demanda		Agonista Beta ₂ , acción corta	Agonista Beta ₂ , acción corta	Agonista Beta ₂ , acción corta	Agonista Beta ₂ , acción corta	Agonista Beta ₂ , acción corta	Agonista Beta ₂ , acción corta
		Educación, control ambiental, tratamiento de las comorbilidades Considerar inmunoterapia con alérgenos					

la dosis de GCI para obtener un mejor control y reducir el riesgo de exacerbaciones.

Si con la suma de un AA- β_2 -AL no se consigue el control, la primera opción debe ser aumentar la dosis de GCI y, como alternativas, añadir a los GCI antileucotrienos o teofilinas.

Para los pacientes que no son controlados adecuadamente con GCI a dosis altas y otro fármaco que normalmente será un AA- β_2 -AL, deberá considerarse aumentar aún más la dosis de GCI o ir sumando fármacos (antileucotrienos y/o teofilinas y en último término GCO), pero no hay estudios que guíen sobre cómo es la forma mejor de hacerlo. Se recomienda ir probando fármacos, evaluando parámetros clínicos, funcionales y de inflamación, retirando el medicamento con el que no se ha obtenido respuesta para probar el siguiente.

En pacientes con asma alérgica grave con sensibilización a alérgenos perenne e IgE alta (entre 30 y 700 IU/ml), el omalizumab (anti IgE) es una opción de tratamiento que debe probarse.

Todas las personas con asma deben disponer de un AA- β_2 -AC como medicación de alivio para usar en función de los síntomas. En los pacientes con la pauta de tratamiento del escalón 3 que utilicen una combinación de budesonida y formoterol en el mismo dispositivo, pueden usar el mismo inhalador para mantenimiento y rescate⁶.

b) Evitar desencadenantes y tratar co-morbilidades.

Para que el tratamiento del asma tenga éxito a largo plazo es importante identificar y reducir la exposición a los alérgenos a los que el paciente esté sensibilizado o a los irritantes que le provoquen síntomas, además de controlar las co-morbilidades que empeoren su asma.

En realidad existe una evidencia muy débil que demuestre que la evitación de alérgenos mejore la morbilidad o disminuya la mortalidad del asma.

Para los alérgenos de interior, las intervenciones simples tienen un valor muy limitado, por lo que se recomienda una estrategia común para todos estos desencadenantes⁷ (Tabla 3).

La evitación de alérgenos de exterior (pólenes y esporas de hongos, fundamentalmente) es todavía más difícil, por lo que lo único que se recomien-

TABLA 3. Estrategias para evitar la exposición a alérgenos e irritantes de interior.

- Uso de fundas antiácaros para colchones y almohadas.
- Dormitorios libres de moquetas, alfombras y cortinas.
- Retirada de juguetes de peluche de la cama.
- Utilizar acaricidas para muebles
- Buena ventilación
- Desprenderse de los animales domésticos. Si no es posible, al menos que no entren en el dormitorio, usar aspiradoras con filtro HEPA (recogedor de partículas de alta eficiencia) para la limpieza y lavar al animal semanalmente.
- Utilizar un sistema de ventilación mecánica para reducir la humedad e incrementar el intercambio del aire del interior.
- Evitar la exposición al humo de tabaco y a otros irritantes.

da es mantener las ventanas del dormitorio cerradas sobre todo al mediodía y por la tarde (con aire acondicionado en periodos calurosos), evitar el ejercicio en zonas con mucho polen y viajar siempre con las ventanillas del coche cerradas en estas zonas.

Debe controlarse la exposición a diferentes irritantes que pueden causar deterioro del asma, como el humo de tabaco, evitando no sólo fumar sino también la exposición al humo de tabaco, humos de la cocina, sprays de limpieza, pintura reciente, olores fuertes, etc. A su vez, cuando los niveles de contaminación ambiental son altos debería evitarse el ejercicio.

Debe investigarse siempre la exposición a irritantes y alérgenos en el lugar del trabajo y tomar las medidas adecuadas para su evitación, que en el caso de asma ocupacional será el cambio de lugar de trabajo.

Otros desencadenantes son algunos fármacos. Cuando exista sensibilidad a la aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se recomendará evitarlos y sustituirlos por otros analgésicos o antiinflamatorios como el paracetamol, dextropropoxifeno, salsalato o celocoxib.

Los β -bloqueantes están contraindicados en las personas con asma incluso en forma de colirio. En caso de glaucoma, puede utilizarse el betaxolol, que es mejor tolerado por ser más selectivo.

Deben de tratarse todas las co-morbilidades que pueden influir en el control del asma como el reflujo gastro-esofágico (RGE), la obesidad, el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS), la rinosinusitis o el síndrome de ansiedad-depresión.

c) Desarrollar un programa educativo que incluya planes de acción por escrito.

Como en cualquier otra enfermedad crónica, los pacientes con asma tienen que cooperar en el tratamiento. Para poder hacerlo tienen, por un lado, que tener los conocimientos y las habilidades necesarias y, por otro, una vez que saben qué hacer, cómo hacerlo y cuando hacerlo, tienen que realizarlo en la práctica.

Para conseguir todo esto deben utilizarse estrategias conductuales que partan siempre de establecer una relación de confianza con los pacientes, dentro de un programa educativo donde se transmita información y se

TABLA 4. Conocimientos y habilidades básicas deseables en los pacientes con asma

-
- Conocer qué es una enfermedad crónica que necesita tratamiento a largo plazo, aunque no tenga molestias.

 - Conocer la diferencia entre inflamación y broncodilatación y entre fármacos controladores y aliviadores.

 - Reconocer los síntomas de la enfermedad.

 - Conocer los efectos indeseables de los fármacos

 - Usar correctamente los inhaladores.

 - Identificar los desencadenantes y saber evitarlos.

 - Monitorizar síntomas y flujo espiratorio máximo

 - Reconocer signos y síntomas de empeoramiento.

 - Actuar ante el deterioro para prevenir una crisis.

enseñen las habilidades necesarias para cooperar en el tratamiento⁸.

Las tareas educativas deben de repartirse entre el personal sanitario y recaer el mayor porcentaje en personal de enfermería.

En la tabla 4 se muestra los conocimientos y las habilidades básicas que deben enseñarse a los pacientes con asma.

Un componente esencial de los programas educativos son los planes de acción por escrito ya que con ellos el paciente sabrá actuar en caso de deterioro de la enfermedad.

Los planes de acción por escrito pueden estar basados en síntomas y en medidas de flujo espiratorio máximo (FEM) o solamente en síntomas. Las órdenes de los puntos de acción deben individualizarse, pero suelen hacerse con topes de FEM. Normalmente, el primer punto de acción es aumentar la dosis de esteroides inhalados (multiplicándola por cuatro). A partir de ahí, se debe iniciar una pauta de esteroides orales, establecer cuándo pedir ayuda médica, y definir cuándo ir a urgencias y qué tratamiento hacer en el trayecto.

d) Organizar un seguimiento regular.

El seguimiento de los pacientes con asma es esencial para mantener el control de la enfermedad en el tiempo.

La periodicidad de las citas se planificará según las necesidades de cada paciente, recomendándose hacerlo siempre a los 15 días de una crisis y posteriormente cada tres meses el primer año para ir alargando las citas dependiendo del control de la enfermedad y de la autonomía que adquiera el paciente.

En cada visita debe medirse el control de la enfermedad, ajustar el tratamiento dependiendo del control y revisar y reforzar la información y las habilidades necesarias, estableciendo siempre un diálogo sobre el cumplimiento terapéutico.

Reevaluar a los pacientes que no consiguen buen control con los escalones más altos de tratamiento.

Cuando no se obtiene un buen control con los escalones más altos del tratamiento, antes de aumentar los fármacos, se deberá reevaluar al paciente comprobando que el diagnóstico de asma es correcto, que los síntomas no sean achacables a otra enfermedad o que no existan causas de mal control evitables como la presencia de desencadenantes o comorbilidades. Si la causa del mal control es la propia gravedad del asma, se trata de un asma de control difícil y el manejo deberá hacerse en consultas especializadas siguiendo una estrategia protocolizada como la recomendada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁹.

TRATAMIENTO EN LAS EXACERBACIONES ASMÁTICAS

La exacerbación asmática se define como el aumento progresivo de la dificultad para respirar, sibilancias, tos y/o opresión torácica acompañado de una disminución del flujo de aire espirado medido por el FEM o el FEV₁.

Lo primero que debe valorarse es la gravedad de la crisis (Tabla 5) identificando a los pacientes con signos o síntomas de riesgo vital (alteración del nivel de conciencia, bradicardia, hipotensión arterial, cianosis, silencio aus-

cultatorio o agitación psicomotriz), valorando en estos casos la necesidad de intubación orotraqueal y el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

La guía Alerta¹⁰ propone el algoritmo de manejo de las crisis que queda reflejado en la tabla 6.

TABLA 5. Clasificación de la gravedad de las crisis asmáticas. Tomado de la guía ALERTA¹⁰

	Crisis leve	Crisis moderada-grave	Parada respiratoria Inminente
Disnea	Leve	Moderada-grave	Muy grave
Habla	Párrafos	Frasas-palabras	
Frecuencia respiratoria	Aumentada	>20-30	
Frecuencia cardíaca	<100	>100-120	Bradicardia
Uso musculatura accesoria	Ausente	Presente	Movimiento paradójico tóraco-abdominal
Sibilancias	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio
Nivel de conciencia	Normal	Normal	Alterada
Pulso paradójico	Ausente	>10-25 mmHg	Ausencia (fatiga muscular)
FEV ₁ o PEF	>70%	<70%	
SaO ₂ (%)	>95%	≤95%	<90%
PaO ₂ , mmHg	Normal	80-60	<60
PaCO ₂ , mmHg	<40	>40	>40

Exacerbaciones leves

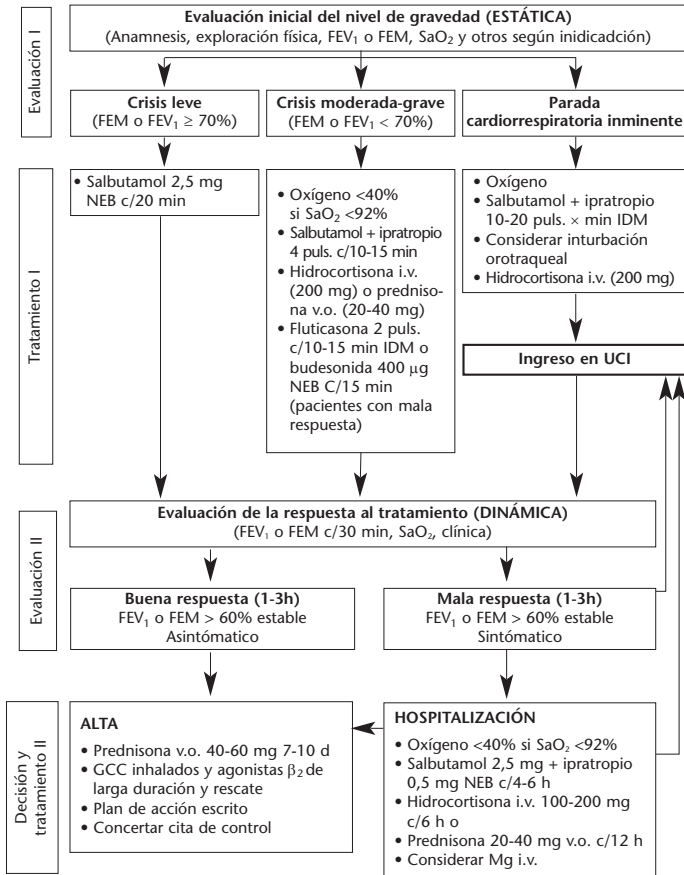
Su tratamiento fundamental son los AA-β₂-AC que deben ser administrados con cartucho presurizado y cámara de inhalación, ya que su nebulización no es más eficaz y si tiene más efectos indeseables. También, salvo en casos muy leves, deben administrarse GCO (curso corto de 7 días), proporcionando una mejoría más rápida y previniendo las recaídas precoces.

El tratamiento de este tipo de crisis puede realizarse en muchos casos ambulatoriamente y solamente sino se observa mejoría o hay empeoramiento en 30-40 minutos, los pacientes deberán ser trasladados a un servicio de urgencias hospitalario.

Exacerbación moderada-grave

Se debe de administrar oxigenoterapia siempre que la saturación de oxihemoglobina sea menor del 92%.

Los agonistas β₂-adrenérgicos de corta acción (a altas dosis, en intervalos regulares y valorando la respuesta) son los fármacos de primera línea en toda exacerbación asmática. La adicción de bromuro de ipatropio en crisis

TABLA 6. Algoritmo para el manejo de las exacerbaciones de asma de la guía ALERTA¹⁰

graves o con pobre respuesta inicial a los agonistas β₂-adrenérgicos mejora la broncodilatación.

También se deben administrar precozmente glucocorticoides sistémicos, dentro de la primera hora de tratamiento en urgencias.

Los glucocorticoides inhalados en dosis múltiples y frecuentes añadidos al resto de tratamiento proporcionan una mejoría de la función pulmonar y evitan hospitalizaciones.

La evidencia para la indicación de sulfato de magnesio o de heliox en el tratamiento de las exacerbaciones moderadas-graves todavía es discreta, y no se recomienda de forma sistemática en la mayoría de las guías.

Crterios de hospitalización

La hospitalización debe decidirse dentro de las primeras tres horas de tratamiento en las que la respuesta broncodilatadora consigue su efecto máximo, debiendo permanecer hospitalizados aquellos pacientes que sigan sintomáticos, requieran oxigenoterapia para saturaciones mayores de 90% y/o muestren una reducción persistente del flujo pulmonar (PEF o FEV₁ < 40 %).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Benítez M, Gómez Ruiz F, López Viña A, Molina París J, Plaza Moral V, Quintamo Jiménez JA, Quince Gancedo S, Soler Villarrasa R, Villa Asensi JR en calidad de comité ejecutivo y en representación de los redactores. GEMA 2009. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzan S.A. de ediciones. 2009. www.gemasma.com
2. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, Guilera M, Badia X; ESCASE Group. Asthma control in Spain. Do season and treatment pattern matter? The ESCASE study. *Respir Med.* 2007; 101:919-924.
3. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, Sastre J, Dal-Ré R; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma.* 2007; 44: 867-772.
4. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, López Viña A, Vega JM; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther.* 2008; 30: 1918-1931.
5. Andrew D. Smith, M.B., Ch.B., Jan O. Cowan, Karen P. Brassett, G. Peter Herbison, M.Sc., and D. Robin Taylor, M.D. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-2173.
6. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman ED. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:129-136.
7. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med.* 2004; 351:1068-80.
8. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J.* 2000; 16: 333-348.
9. López-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Alvarez JL, Bazús-González T, Cosío BG, de Diego-Damiá A, et al. Normativa para el diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 513-23.
10. ALERTA 2008. Guía ALAT-SEPAR ALERTA. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. Barcelona: Ed. Mayo. 2008.

4. Bronquiectasias

C. Pinedo Sierra, J. García Romero de Tejada,
R. Girón Moreno, S. Flórez Martín

Las bronquiectasias (BQ) son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios y bronquiolos debidas a una destrucción del componente elástico y muscular de su pared. Desde que en 1819 Laënnec las describió por primera vez, la aplicación de programas de vacunación infantil, un mejor control y tratamiento de la tuberculosis y el desarrollo de nuevos antibióticos han conseguido reducir su incidencia, al menos en las edades más precoces. Sin embargo, la prevalencia real no se conoce exactamente, en Estados Unidos se estima en 4,2 casos por 100.000 personas de entre 18 a 34 años de edad y aumenta hasta 272 por 100.000 cuando se incluyen las de más de 75 años.

Las BQ pueden ser la consecuencia final de muchas patologías que originan en primera instancia el daño de los mecanismos de defensa bronquial, la alteración del sistema mucociliar, la retención de secreciones y la posterior colonización bacteriana crónica. A su vez, la colonización bronquial conlleva la liberación de mediadores de inflamación, el empeoramiento del aclaramiento ciliar y las infecciones recurrentes, cerrando un círculo que perpetúa la enfermedad y el daño tisular.

ETIOLOGÍA

Las BQ no constituyen una enfermedad en sí mismas, sino que son el resultado de muchas patologías diferentes (Tabla 1). Independientemente de la causa que produzca la aparición de BQ, los pacientes son susceptibles a contraer infecciones bronquiales y desarrollar una respuesta inflamatoria aumentada que favorece la progresión de la enfermedad pulmonar.

En los países desarrollados, gracias al uso de la antibioterapia, han disminuido las BQ de causas postinfecciosas mientras que las que se relacionan con enfermedades crónicas que predisponen a la infección e inflamación bronquial están aumentando. Aún hoy en día, hay un elevado porcentaje de BQ en las que no se encuentra causa, llegando a alcanzar hasta el 53% de los pacientes según las series.

Es muy importante la búsqueda de la etiología, especialmente si la causa posee un tratamiento específico, ya que modifica tanto el manejo como el pronóstico de estos pacientes. Una historia clínica detallada y la realización de una tomografía computerizada de alta resolución (TACAR), permiten en la gran mayoría de pacientes orientar el diagnóstico etiológico e indicar las pruebas necesarias para su confirmación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las BQ pueden ser muy variadas dependiendo de la causa subyacente y de la localización de la lesión. Suelen cur-

TABLA1. Etiología de las bronquiectasias.**Post-infección:**

Bacterias: Neumonía necrotizante
 Micobacterias: Tuberculosis, micobacterias no tuberculosas
 Virus: (Adenovirus, sarampión), hongos

Obstrucción bronquial:

Intrínseca: Estenosis cicatricial, broncolitiasis, cuerpo extraño, tumor
 Extrínseca: Adenopatías, tumor, aneurisma

Inmunodeficiencias:

Primarias: - Déficits de Ac (Agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, déficit de activación de deaminasa citidina inducida, déficit de Ac con inmunoglobulinas normales...)
 - Inmunodeficiencias combinadas
 - Otras (Sdr Wiskott-Aldrich, sdr Hiper-IgE, disfunción de los neutrófilos,...)
 Secundarias: Quimioterapia, trasplante, neoplasias hematológicas, VIH

Alteración escalera mucociliar:

Fibrosis quística
 Discinesia ciliar primaria
 Síndrome de Young

Neumonitis inflamatoria

Aspiración, reflujo gastroesofágico
 Inhalación tóxicos (drogas, gases...)

Anormalidad del árbol traqueobronquial:

Traqueobroncomegalia (Sdr Mounier-Kuhn)
 Defectos del cartílago (Sdr Williams-Campbell)
 Secuestro pulmonar
 Traqueobroncomalacia
 Bronquio traqueal

Asociadas a otras enfermedades:

Enfermedades sistémicas: Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, Sdr Sjögren, Sdr Marfan, Policondritis recidivante, Espondilitis anquilosante, Sarcoidosis
 Enfermedad inflamatoria intestinal: Colitis ulcerosa, E. de Crohn
 Otras enfermedades respiratorias: Asma, EPOC, Sdr Swyer-James
 Déficit de α -1-antitripsina, Síndrome de las uñas amarillas

Aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica**Panbronquiolitis difusa****Etiología no conocida**

Ac= anticuerpos, Sdr= Síndrome, VIH= virus inmunodeficiencia humana.

sar con infecciones respiratorias de repetición alternándose con episodios en los que el paciente permanece asintomático. El síntoma más característico, aunque no tiene porque estar presente en todos los casos, es la tos crónica de meses o años de duración, generalmente con poca variación estacional (a diferencia de la tos presente en la bronquitis crónica) y acompañada de gran cantidad de esputos mucopurulentos que son más intensos por la mañana debido al acumulo de secreciones que se produce durante la noche. Ante la presencia de tos crónica con expectoración sin exposición a tabaco u otros tóxicos ambientales es obligado descartar la presencia de BQ. Otros síntomas asociados engloban la disnea, la autoescucha de sibilancias,

la hemoptisis recidivante, el dolor torácico de carácter pleurítico, la desnutrición, signos de insuficiencia respiratoria crónica y la aparición de acropaquias (sobre todo en pacientes aquejados de fibrosis quística o enfermedad avanzada).

La exploración física puede ser normal o presentar alteraciones en la auscultación pulmonar como estertores crepitantes, roncus y/o sibilancias, y en los casos evolucionados presencia de acropaquias y estigmas de desnutrición.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de función respiratoria en los pacientes con BQ suelen revelar obstrucción aunque pueden ser normales. En general, aportan poca información diagnóstica, pero tienen utilidad para evaluar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

El diagnóstico de las BQ se puede confirmar mediante la demostración de la dilatación bronquial a través de las pruebas de imagen. La radiografía de tórax es anormal en más del 87% de los casos, siendo los hallazgos inespecíficos (aumento de trama broncovascular, espacios quísticos o sombras lineales en "vías de tren"). Es una prueba que subestima la extensión y la gravedad de la enfermedad por lo que tiene poca utilidad (Figuras 1 y 2).

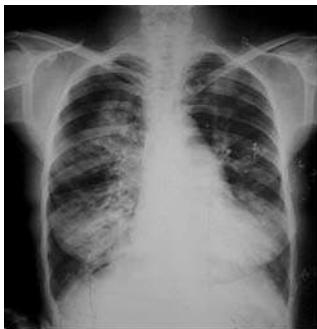


FIGURA 1.
Radiografía simple de torax. Aumento de la trama broncovascular, bronquiectasias en ambos campos pulmonares.



FIGURA 2.
Radiografía simple de tórax. Hiperinsuflación pulmonar, bronquiectasias perihiliares y en ambos lóbulos inferiores

El diagnóstico se realiza mediante la tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) sin contraste realizándose cortes de 1mm de grosor a intervalos de 10mm en inspiración máxima que es considerada la prueba "Gold Standard". La TACAR permite valorar la extensión y morfología de las lesiones así como, orientar a la etiología según la localización de las BQ, por ejemplo, las debidas a causa tuberculosa son mas frecuentes en los campos superiores. Igualmente, resulta diagnóstica en los casos de malformaciones congénitas, situs inversus, traqueobroncomegalia, enfisema u obstrucción bronquial. Puede presentar signos directos como relación bronco-arterial mayor de 1-1'5 (ima-

gen en anillo de sello), falta de afilamiento de los bronquios y visualización de los bronquios a 1 cm. de la pleura. También se pueden apreciar signos indirectos tales como engrosamientos de pared bronquial, pérdida de volumen lobular, patrón en mosaico y tapones mucosos (Figuras 3 y 4).



FIGURA 3. Imagen de TACAR en la que se observan bronquiectasias cilíndricas y saculares en pulmón derecho.



FIGURA 4. Bronquiectasias quísticas en racimo.

COLONIZACIÓN

La vía aérea de un individuo sano no fumador es estéril. En la mayoría de los pacientes con BQ, en cambio, se origina una predisposición a la infección por distintos microorganismos, más frecuentemente por bacterias. La alteración del sistema mucociliar que se origina como consecuencia de las BQ, dificulta la eliminación de las secreciones facilitando la proliferación de dichos microorganismos. Las bacterias que producen la colonización desarrollan estrategias de supervivencia específicas como la creación de cápsulas y membranas, biopelículas o mutaciones repetidas. Gracias a estas estrategias los microorganismos son capaces de producir un efecto inflamatorio continuado que causa una nueva lesión tisular local. La diferenciación entre colonización e infección es complicada considerándose la persistencia de cultivos positivos como colonización patógena, por lo que se recomienda un tratamiento antimicrobiano según antibiograma.

El diagnóstico se realiza mediante cultivo de las secreciones pulmonares siendo suficiente con el cultivo de esputo siempre que la muestra no esté contaminada por gérmenes de vías aéreas superiores (más de 25 leucocitos y menos de 10 células epiteliales por campo microscópico de bajo aumento). De la broncoscopia con cepillo protegido no añade demasiada información a la obtenida mediante cultivo de esputo, debiendo reservarse para los casos en los que no hay buena respuesta al tratamiento o hay sospecha de presencia de patógenos no habituales en el árbol bronquial. Es importante conocer los conceptos colonización bronquial (inicial, intermitente, crónica) e infección bronquial crónica.

Colonización bronquial: presencia de una población bacteriana que no induce una respuesta inflamatoria con repercusión clínica, a excepción de expectoración mucosa. Puede ser:

Inicial: primer cultivo positivo en fase estable de un microorganismo no aislado en cultivos periódicos previos.

Bronquiectasias

Intermitente: cultivos positivos y negativos para un mismo microorganismo, con al menos un mes de diferencia, en pacientes que no están recibiendo antibiótico contra el mismo. En general refleja una colonización crónica con bajos valores cuantitativos, no siempre detectables en el cultivo de esputo.

Crónica: 3 o más cultivos consecutivos positivos para un mismo microorganismo en un período de 6 meses, en muestras separadas entre sí por al menos un mes.

Infección bronquial crónica: presencia de población bacteriana que induce una respuesta inflamatoria que se manifiesta clínicamente con expectoración purulenta persistente. Puede acompañarse de infecciones respiratorias de repetición y afectación sistémica, con febrícula, astenia y/o pérdida de peso.

Los microorganismos más frecuentemente aislados son el *Haemophilus influenzae* (25-35%) y la *Pseudomona aeruginosa* (26-31%). Si en algún cultivo hay presencia de *Staphylococcus aureus* es preciso descartar la presencia de fibrosis quística y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (Tabla 2).

AGUDIZACIÓN

Se denomina agudización a los cambios en las características del esputo (volumen, color, consistencia...) y/o al aumento de la disnea de forma aguda y mantenida sin poder explicar dichos cambios por otras causas. La agudización puede deberse a cambios en la flora bacteriana colonizadora o a la infección por un nuevo microorganismo. Puede asociar aumento de tos, fiebre, dolor torácico, astenia, pérdida de peso, malestar general sudoración nocturna, alteraciones radiológicas o espirométricas (Tabla 3). La gravedad de dicha agudización viene dada por la presencia de insuficiencia respiratoria, taquipnea, hemoptisis, hipercapnia, inestabilidad hemodinámica,...

TRATAMIENTO

En fase de estabilidad clínica, el tratamiento de las bronquiectasias va dirigido al tratamiento de la causa subyacente, el control de la infección bronquial crónica, la reducción de la resistencia al flujo aéreo y las complicaciones que se puedan producir.

Tras realizar el estudio de la causa etiológica de las bronquiectasias, es importante realizar el tratamiento de la causa desencadenante, si se ha conseguido identificar, especialmente en los casos de: reflujo gastroesofágico, déficit de α_1 antitripsina, inmunodeficiencias, infección por micobacterias y aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Los antibióticos y la fisioterapia respiratoria son la piedra angular sobre la que se sustenta el tratamiento de las bronquiectasias. El objetivo es mejorar la clínica y prevenir la progresión de la enfermedad.

En la fase de agudización de las bronquiectasias, el tratamiento consiste en la eliminación de las secreciones y el control del broncoespasmo asociado. La elección del tratamiento dependerá de la existencia de infección bronquial crónica o colonización, de ello la importancia del cultivo de esputo y antibiograma en el seguimiento de éstos pacientes. En éste caso se empleará el antibiótico dependiendo del germen aislado, si por el contrario no existe aislamiento de gérmenes, se empleará un antibiótico de forma

TABLA 2. Microorganismos potencialmente patógenos más frecuentemente aislados en las muestras respiratorias de pacientes adultos con bronquiectasias.

Microorganismo	% de aislamiento
<i>H. influenzae</i> no tipable	30-45
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10-30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5-15
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5-10
Enterobacterias	5-8
<i>Nocardia</i> spp	<4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	<2%
Otros bacilos gram-negativos no fermentadores	<2%
<i>Candida</i> spp.	4%
<i>Aspergillus</i> spp.	<2%

TABLA 3. Síntomas y signos de exacerbación en bronquiectasias.**Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas**

- Aumento de la tos
- Aumento del volumen de esputo
- Aumento de la purulencia
- Aumento de la disnea, aumento de las sibilancias

Y al menos uno de los siguientes signos

- Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Malestar general
- Aumento del número de leucocitos (> 10.000 células/ l)
- Aumento de la proteína C reactiva o de la velocidad de sedimentación en suero

empírica. Hay que tener en cuenta el riesgo de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, existente en los pacientes con enfermedad grave, hospitalización y/o tratamiento antibiótico reciente, o en los que se aisló previamente *Pseudomonas*. Se utilizarán antibióticos con alta penetración en las secreciones respiratorias a altas dosis, hasta que el esputo deje de ser purulento, un mínimo de 10 días (Tabla 4). En caso de aislamiento de *P. aeruginosa* se deberá tratar de 14 a 21 días. Las agudizaciones leves se tratarán con antibiótico vía oral de forma ambulatoria, mientras que las moderadas graves requerirán ingreso hospitalario recomendando el uso de 2 antibióticos intravenosos, por lo general un betalactámico y un aminoglucósido en dosis única diaria.

El tratamiento de los pacientes que presentan infección bronquial crónica, va dirigido a disminuir la carga bacteriana, mediante el uso de antibióticos de forma prolongada y el drenaje de secreciones. Al igual que en las agudizaciones el tratamiento antibiótico dependerá del microorganismo aislado en el esputo y el antibiograma. La vía inhalada está indicada en los pacientes que presentan infección por microorganismos resistentes a antibióticos por vía oral, infección por *P.aeruginosa*, no respuesta al tratamiento por vía oral o aparición de complicaciones con éste. Los antibióticos disponibles por vía inhalada son el colistimetato de sodio y la tobramicina sin adi-

TABLA 4. Antibióticos recomendados en las exacerbaciones de bronquiectasias.

	Tratamiento oral	Tratamiento intravenoso
Sin factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>	Amoxicilina-clavulánico moxifloxacino levofloxacino cefditoren pivoxilo ^a	Amoxicilina-clavulánico ceftriaxona cefotaxima levofloxacino ^b
Con factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>	ciprofloxacino levofloxacino	Betalactámico parenteral con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>

^aDosis de cefditoren de 400 mg/12 h; ^bDosis de levofloxacino de 750 mg/24 h

tivos, ésta no debe utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal crónica o hipoacusia. Como complicaciones en el tratamiento inhalado, pueden producirse aumento de disnea, molestias torácicas y broncoespasmo. Los broncodilatadores mejoran la movilidad ciliar y facilitan el aclaramiento de secreciones. Se recomienda la administración de broncodilatadores de acción rápida antes de la realización de fisioterapia y de la aerosolterapia antibiótica

El uso de macrólidos está recomendado en la infección crónica por *P.aeruginosa*, y en los pacientes que no se consigue un control clínico, a pesar de un tratamiento correcto. Se cree que su efecto se debe a la capacidad de romper la biopelícula que presenta la *P.aeruginosa* y la acción moduladora de la respuesta inflamatoria. La mayoría de los estudios existentes sobre el uso de los macrólidos en bronquiectasias son con azitromicina. Se recomienda su uso durante periodos de 3 a 6 meses a dosis de 250-500 mgr, dependiendo del peso del paciente. Antes del tratamiento con éstos se debe descartar la existencia de micobacterias no tuberculosas, su presencia desaconseja el uso de macrólidos en monoterapia. Es recomendable el control de la función hepática antes y a los 6 meses del comienzo del tratamiento.

Los pacientes deben entrar en programas de rehabilitación respiratoria dirigidos por profesionales especializados, con el objetivo de facilitar la eliminación de secreciones y mejorar tanto la tolerancia física como la calidad de vida relacionada con la salud. Se recomienda la fisioterapia en pacientes con hipersecreción bronquial (30 ml/día), realizándose de una a tres veces al día después del tratamiento broncodilatador y previa a los antibióticos inhalados. Las técnicas autoadministradas facilitan el cumplimiento a largo plazo. A parte de la fisioterapia respiratoria se recomienda realizar ejercicio físico aeróbico (ciclismo, natación, caminar, correr).

Respecto a los mucolíticos, la bronhexina o el manitol, pueden ayudar a los pacientes a la eliminación de las secreciones, siempre junto con una buena hidratación. Las soluciones salinas nebulizadas también pueden ser beneficiosas a la hora de ayudar a la expulsión de secreciones.

El estado nutricional es otro punto en el que hay que intervenir en los pacientes con bronquiectasias. Hay que prestar consejo nutricional, sobre todo en los que presentan un índice de masa corporal menor de 20 kg/m² o pérdida de peso en las agudizaciones. En éstas situaciones se utilizarán formulas poliméricas e hipercalóricas para mejorar su estado nutricional.

La cirugía es la única opción terapéutica curativa en las bronquiectasias localizadas. Antes de su realización deben descartarse las enfermedades subyacentes que favorezcan su nueva aparición. La intervención quirúrgica está indicada en casos de de abcesificación que no responden a tratamiento antibiótico y en pacientes que sufren hemoptisis grave tras embolización inefectiva.

Las indicaciones de trasplante pulmonar en éstos pacientes son: insuficiencia respiratoria crónica, hipercapnia, FEV₁ inferior al 30% o pérdida importante de la función pulmonar en pacientes con afectación grave, hipertensión pulmonar, frecuentes agudizaciones o complicaciones graves.

Tratamiento de las complicaciones

Ante un episodio de hemoptisis en pacientes con bronquiectasias se debe administrar tratamiento intravenoso, ya que habitualmente se deben a agudizaciones, evitar la fisioterapia respiratoria y los fármacos inhalados. Se realizaran las medidas habituales, fibrobroncoscopia para localizar el sangrado e intentar cohibirlo y si la hemoptisis no cede se requerirá embolización de las arterias bronquiales patológicas.

En caso de insuficiencia respiratoria se pautará tratamiento con oxigenoterapia, ya sea durante las agudizaciones o de forma crónica como tratamiento domiciliario. En caso de acidosis respiratoria se utilizará ventilación mecánica no invasiva.

Se recomienda que los pacientes con bronquiectasias con infección bronquial crónica, agudizaciones repetidas o etiología susceptible de tratamiento específico, sean controlados en unidades especializadas en el manejo de esta enfermedad. Estas unidades deben contar con neumólogos, enfermería y rehabilitadores expertos en su tratamiento. Al ser una enfermedad crónica, es de gran importancia, la educación para que los pacientes sepan reconocer las agudizaciones y realicen de forma correcta el ejercicio físico, fisioterapia respiratoria, nutrición y cumplimiento del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angrill J, Agustí C, De Celis R, Filella X, Rañó A, Elena M et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 164: 1628-32.
2. Balkanli K, Genç O, Dakak M, Gürkök S, Gözübüyük A, Caylak H, et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24:699-702.
3. Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:690-703.
4. Davis G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax.* 2004;59:540-1.
5. Evans DJ, Bara AI, Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD001392.
6. Martínez M.A. Monografías en neumología: Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Editorial Neumología y Salud SL. Zaragoza, 2008.
7. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a con-

- sensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:745-55.
8. Pasteur AC, Heliwell SM, Houghton SJ, Web SC, Foweraker JE, Coulden RA et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277-84.
 9. Vendrell M, Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(11):629-40.
 10. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138-80.

5. Fibrosis quística

M. Alonso Plasencia, C. Zamorro García,
A. Sequeiros González, L. Máiz Carro

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se produce como consecuencia de la ausencia o disfunción de la proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) que da lugar a una regulación inadecuada del contenido hidroelectrolítico en los epitelios en los que se expresa esta proteína (pulmón, páncreas, intestino, tracto hepatobiliar, glándulas sudoríparas y conductos deferentes), que a su vez se traduce en la producción de un moco hiperviscoso que condiciona la mayoría de las manifestaciones de la enfermedad. A nivel pulmonar la gran viscosidad del moco deteriora el aclaramiento mucociliar, conduce a una obstrucción bronquial y a una respuesta inflamatoria anormal con susceptibilidad a la infección endobronquial, que de forma crónica destruye progresivamente el pulmón.

En la primera década de la vida es habitual la presencia de bacterias como *Staphylococcus aureus* y/o *Haemophilus influenzae* en las vías aéreas inferiores. Con el transcurso de la enfermedad, la mayoría de los pacientes presenta colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, que se asocia a un mayor deterioro pulmonar.

El diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos (características fenotípicas compatibles con la FQ; historia de enfermedad en familiares de primer grado o un cribado neonatal positivo) junto con una o más pruebas de laboratorio que evidencien disfunción de la proteína CFTR: análisis de la concentración de cloro en sudor superior a 60 mmol/l en dos días diferentes, detección de dos mutaciones reconocidas para FQ o alteración en el estudio de la diferencia de potencial nasal (Tabla 1).

TABLA 1. Criterios diagnósticos de fibrosis quística

Existencia de:

Una o más características fenotípicas de la enfermedad
o historia familiar de fibrosis quística en hermanos o primos
o cribado neonatal positivo (tripsinógeno inmunorreactivo)

Más

Una anomalía de la conductancia transmembrana, medida por:
Positividad del test del sudor en 2 o más ocasiones (cloruro > 60 mEq/L)
o identificación de 2 mutaciones causantes de fibrosis quística
o alteración de la diferencia de potencial nasal en 2 o más ocasiones

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la afección respiratoria es frenar el deterioro de la función respiratoria y controlar los síntomas de la enfermedad. Se basa en el tratamiento de la obstrucción, infección e inflamación bronquial, además de unas medidas generales a cualquier enfermedad respiratoria.

Medidas generales

Incluyen una nutrición adecuada, la vacunación antigripal y la neumocócica. Se debe evitar el tabaquismo pasivo y activo, la asistencia a guarderías en los niños pequeños y prevenir las infecciones cruzadas con otros pacientes de FQ.

Tratamiento de la obstrucción bronquial

Fisioterapia respiratoria y deporte

El objetivo de la rehabilitación respiratoria es facilitar la eliminación de secreciones para disminuir la obstrucción bronquial causada por la mucosidad espesa, las exacerbaciones pulmonares y mejorar la función pulmonar, así como prevenir la aparición de osteoporosis, de incidencia elevada entre los pacientes adultos. Los pacientes con un mayor grado de entrenamiento físico presentan una mayor supervivencia y mejor calidad de vida. Las medidas rehabilitadoras deben aplicarse tres veces diarias, especialmente durante las exacerbaciones.

Existen diferentes técnicas de fisioterapia respiratoria, como la *fisioterapia respiratoria convencional*: (drenajes bronquiales, la percusión-vibración torácica o *clapping*, la tos eficaz y la espiración forzada), el *drenaje autógeno* (control respiratorio con el fin de alterar la frecuencia y la profundidad de la ventilación) y la *respiración de ciclo activo* (combina el control de la respiración, la expansión torácica y la técnica de espiración forzada). Asimismo, existen distintos dispositivos de autoayuda para facilitar la eliminación de secreciones, como la *máscara de presión positiva espiratoria*, los *dispositivos de oscilación de la vía aérea*, *dispositivos de percusión mecánica* y *dispositivos externos de compresión torácica de alta frecuencia*. La ventaja de estos dispositivos es que pueden ser autoadministrados por los propios pacientes, por lo que suelen ser preferidos por estos.

Broncodilatadores

Los β_2 adrenérgicos mejoran la función pulmonar en los pacientes con FQ. Están indicados en pacientes con hiperreactividad bronquial, en las exacerbaciones respiratorias y en todos los pacientes que refieran una mejoría subjetiva con su uso. Además de aliviar el broncoespasmo son útiles para dilatar las pequeñas vías aéreas al favorecer el aclaramiento mucociliar. También se utilizan antes de realizar ejercicio físico, fisioterapia respiratoria y nebulizaciones de antibióticos. Una valoración de su evidencia se encuentra en la tabla 2.

En cuanto a los anticolinérgicos, aunque no hay mucha evidencia sobre su eficacia en estos pacientes, posiblemente sean útiles en pacientes con hiperreactividad bronquial, solos o en combinación con los β_2 adrenérgicos.

TABLA 2. Evaluación de la evidencia de los diferentes tratamientos empleados en pacientes con fibrosis quística.

OBSTRUCCIÓN	INFECCIÓN	INFLAMACIÓN
DNasa	Tobramicina inhalada	Corticoides inhalados D
Enfermedad moderada-severa A	Enfermedad moderada-severa A	
Enfermedad leve B	Enfermedad leve B	
Suero salino hipertónico B	Otros I	Corticoides orales 6-18 años D >18 años I
Beta-agonistas inhalados B	Antibióticos antiestafilocócicos D	AINEs B
Anticolinérgicos inhalados I	Macrólidos B	Antileucotrienos I
N- acetilcisteína I		Macrólidos B

Las distintas terapias se combinan para el tratamiento de la obstrucción, infección e inflamación.
Grado de Recomendación:

A: Existe buena evidencia para recomendar la intervención clínica.

B: Existe moderada evidencia para recomendar la intervención clínica.

D: Existe moderada evidencia para recomendar en contra de la intervención clínica.

I: Existe evidencia insuficiente para hacer una recomendación; sin embargo otros factores podrían influir en la decisión.

Agentes que alteran las propiedades del esputo: mucolíticos y DNasa

La DNasa recombinante humana reduce la viscoelasticidad del esputo, favoreciendo con ello la eliminación de secreciones. De los múltiples estudios con DNasa en pacientes con afectación pulmonar moderada o grave, se concluye que la DNasa mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones. La N-acetilcisteína es un fármaco que rompe los puentes disulfuro y es eficaz para reducir la viscosidad del esputo en los estudios *in vitro*, pero ninguno de los estudios ha mostrado beneficio en el aclaramiento mucociliar o mejoría en la función pulmonar, por lo no se puede recomendar su uso.

El suero salino hipertónico aumenta la hidratación de la superficie líquida de la vía aérea y mejora el aclaramiento mucociliar. Mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones, aunque la mejoría no es mayor que la observada con DNasa.

Tratamiento de la inflamación de las vías respiratorias

Corticoides inhalados

Su papel en la atenuación de la respuesta inflamatoria de las vías aéreas es muy discutido, puesto que no se ha encontrado evidencia de una mejoría de la función pulmonar de forma significativa. Por esto sólo se recomiendan en pacientes con hiperreactividad bronquial o aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

Corticoides orales

El tratamiento a largo plazo con prednisona oral a dosis de 1-2 mg/kg en días alternos frena el deterioro respiratorio de los pacientes con FQ. Sin embargo no debe utilizarse en tratamientos prolongados por sus importantes efectos secundarios. Están indicados en pautas cortas en el tratamiento de las exacerbaciones agudas que cursan con broncoespasmo y en la ABPA.

Antileucotrienos

Son pocos los estudios publicados en el tratamiento de FQ con antileucotrienos, por lo en la actualidad no puede recomendarse su uso.

Macrólidos

El tratamiento con azitromicina durante tres a seis meses en los pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa* se traduce en una mejoría clínica significativa, reduce la frecuencia de exacerbaciones, la utilización de antibióticos, mejora la función pulmonar y favorece la ganancia ponderal de los pacientes. Su eficacia en esta enfermedad se explica por su actividad sobre factores de virulencia bacteriana y sobre la inflamación. Además se ha comprobado que es un fármaco seguro en tratamientos prolongados.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los AINES tienen propiedades similares a los glucocorticoides, pero con menos efectos adversos, por lo que pueden constituir una buena alternativa en el tratamiento de la inflamación. El ibuprofeno parece eficaz en pacientes con afección pulmonar leve y se recomienda su uso crónico en los pacientes mayores de 6 años con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) mayor de un 60% del predicho para enlentecer la pérdida de función pulmonar.

Tratamiento de la infección respiratoria

Las bacterias que con mayor frecuencia causan infección respiratoria son *S. aureus*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. Con la evolución de la enfermedad aparecen resistencias bacterianas a los antibióticos, así como microorganismos intrínsecamente multirresistentes, como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *S. aureus* resistente a metilicina, lo cual exige un tratamiento antibiótico con dosis y duración adecuadas y adoptar medidas de control epidemiológico. La incidencia de micobacterias no tuberculosas ha aumentado mucho en las últimas décadas, si bien pueden comportarse como simples colonizadoras. Habitualmente se emplean dosis de antibióticos más altas de las habituales para lograr concentraciones eficaces en las secreciones bronquiales durante un tiempo prolongado (dos o tres semanas).

Tratamiento en las exacerbaciones respiratorias

Las exacerbaciones se diagnostican por incremento de la tos, aumento en la producción y cambios en las características del esputo, aumento de la disnea, incremento de la frecuencia respiratoria, empeoramiento de la auscultación pulmonar, cambios radiológicos, empeoramiento de la función pulmonar y peor tolerancia al ejercicio (Tabla 3).

TABLA 3. Criterios de exacerbación pulmonar en fibrosis quística.

Criterios clínicos
Aumento de la frecuencia y duración de la tos
Aumento del volumen y viscosidad del esputo
Cambios en la consistencia y el color del esputo
Aumento o aparición de disnea
Astenia, anorexia y pérdida de peso
Disminución de la tolerancia al ejercicio
Fiebre
Aumento de la frecuencia respiratoria
Cambios en la auscultación pulmonar habitual
Criterios radiológicos
Aparición de infiltrados pulmonares
Criterios analíticos
Hipoxemia con o sin hipercapnia
Criterios espirométricos
Disminución de la FVC y/o del FEV ₁ más de un 10% respecto a su valor basal,

FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

En **exacerbaciones graves** (descenso acentuado del FEV₁ o cuando el paciente no ha respondido a antibióticos orales o presenta insuficiencia respiratoria) suele requerirse biterapia intravenosa entre 14 y 21 días, según la sensibilidad del microorganismo causante. Puede prescribirse en el domicilio del paciente si se cumplen una serie de condiciones, como entrenamiento del manejo de accesos venosos (vías periféricas o, preferentemente, vías centrales de acceso periférico) por el paciente o familiares, condiciones de asepsia adecuadas, etc.

En las exacerbaciones causadas por *P. aeruginosa*, el régimen antibiótico habitual es un aminoglucósido más una cefalosporina u otro betalactámico activo frente a *Pseudomonas*. En los casos de panresistencia frente a *Pseudomonas* es recomendable la combinación de tres o más antibióticos y a dosis más altas de las habituales. El objetivo del tratamiento en las exacerbaciones es volver a la situación clínica y funcional basal. El tratamiento en pacientes con aislamiento de otros microorganismos dependerá de la sensibilidad de éstos. *S. aureus* y *H. influenzae* pueden tratarse solamente con betalactámicos por vía oral o intravenosa. En general, sólo se prescriben antibióticos para estas bacterias en los primeros aislamientos y en las exacerbaciones respiratorias.

En **exacerbaciones leves y moderadas** se utilizarán antibióticos vía oral de amplio espectro en ciclos de dos semanas. En el caso de *P. aeruginosa*, los antibióticos más eficaces son ciprofloxacino y levofloxacino. Otros fármacos que pueden ser útiles son cotrimoxazol, fosfomicina, cloranfenicol y tianfenicol, aunque estos dos últimos no están disponibles en nuestro país para su administración por vía oral. Durante las exacerbaciones también debe aumentarse la frecuencia e intensidad de las sesiones de fisioterapia respiratoria.

Tratamiento antibiótico en la colonización bronquial crónica

Se considera colonización crónica el **aislamiento de un microorganismo en el esputo en al menos en tres cultivos sucesivos separados al menos un mes durante un período de 6 meses**. La elección del antibiótico y la vía de administración dependen del microorganismo aislado, siendo frecuente la utilización de antibióticos inhalados de forma continua. Los únicos antibióticos que existen con indicación para nebulización son el colistimetato de sodio y la solución de tobramicina para inhalación. Ambos están indicados para la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*. Su mayor evidencia es en pacientes con enfermedad moderada-severa ($FEV_1 < 70\%$), ya que mejoran la función pulmonar y reducen las exacerbaciones. En el caso de colonización crónica la tobramicina debe mantenerse mientras se consiga un riesgo/beneficio aceptable.

No se ha demostrado la efectividad de la antibioterapia antipseudomonas oral de mantenimiento ni del tratamiento antibiótico nebulizado en la infección bronquial por otros microorganismos diferentes de *P. aeruginosa*. No suele recomendarse el uso profiláctico o crónico de antibióticos antiestafilocócicos, debido a que pueden aumentar el riesgo de infección por *P. aeruginosa*. Los efectos adversos de los antibióticos inhalados se producen principalmente a nivel local, siendo el más frecuente el broncoespasmo. Para evitarlo, es aconsejable el pretratamiento con broncodilatadores de acción corta y fisioterapia respiratoria antes de cada nebulización.

Infección reciente por P. aeruginosa

Para erradicar y retrasar la colonización por *Pseudomonas* es recomendable un tratamiento precoz desde el primer aislamiento. Se emplean diferentes pautas, como ciprofloxacino oral con colistimetato de sodio aerosolizado o solución de tobramicina para nebulizar o antibióticos endovenosos anti-*Pseudomonas*. En el caso de colonización inicial con negatividad posterior del esputo debe mantenerse el antibiótico inhalado entre 3 y 12 meses.

Tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes

Cada una de estas bacterias exige un tratamiento específico, utilizando doble o triple terapia antibiótica. A pesar de la resistencia antibiótica *in vitro* puede haber respuesta *in vivo*. Inicialmente deben emplearse aquellas combinaciones que hayan demostrado su efectividad en estudios *in vitro*. Si no hay respuesta clínica deben añadirse o sustituir unos antibióticos por otros hasta lograr aquella combinación de antibiótico que muestre una efectividad clínica *in vivo*.

Tratamiento antibiótico de otros patógenos emergentes

- *S. maltophilia* es resistente a la mayoría de los antimicrobianos. Se recomienda el cotrimoxazol asociado con otros fármacos, como colistimetato de sodio, ticarcilina con ácido clavulánico o tetraciclinas como minociclina o doxiciclina. También pueden ser útiles las quinolonas respiratorias, especialmente moxifloxacino y levofloxacino.
- *A. xylooxidans* puede ser sensible a las nuevas fluorquinolonas, minociclina y doxiciclina.

Fibrosis quística

- *B. cepacia* es resistente a penicilinas (con sensibilidad variable a las asociaciones de penicilinas e inhibidores de betalactamasas), cefalosporinas de 1ª, 2ª y 3ª generación, sin afectar por completo a ceftazidima, cefepima, moxalactam y aztreonam y a los aminoglucósidos.

Tratamiento de complicaciones respiratorias no infecciosas

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La base del tratamiento son los glucocorticoides orales (dosis inicial entre 0,5 y 2 mg/kg/día, con descenso progresivo de la dosis hasta sus suspensión entre 3 y 6 meses desde el inicio), que se administran en los brotes de la enfermedad hasta la desaparición total de los infiltrados radiológicos y mejoría de la sintomatología. Es útil la intensificación de la fisioterapia respiratoria y los broncodilatadores inhalados. Los nuevos antifúngicos han abierto nuevas posibilidades terapéuticas en esta enfermedad.

Hemoptisis

Si es leve no suele requerir tratamiento específico, aunque sí reposo relativo. Si es amenazante, además de las medidas generales, debe instaurarse antibioterapia intravenosa. Deben suspenderse los fármacos que interfieran con la coagulación, los fármacos nebulizados (antibióticos, DNasa, suero salino) y la fisioterapia respiratoria, al menos en las primeras 24-48 horas. Si la hemorragia no cesa debe realizarse una embolización de las arterias bronquiales patológicas. La cirugía de resección pulmonar está indicada cuando fracasan las medidas anteriores, existe un gran riesgo vital y está perfectamente localizado su origen.

Neumotórax

Si es menor del 10% del volumen del hemitórax afectado y es poco sintomático, se seguirá tratamiento conservador con observación, reposo y oxigenoterapia. En caso de neumotórax importante o muy sintomático, se colocará tubo de drenaje torácico con aspiración continua en el espacio pleural. Si no se soluciona, puede ser útil la abrasión pleural limitada o la resección de bullas (si es posible por videotoracosopia).

Insuficiencia respiratoria

Debe intensificarse el tratamiento habitual y administrar oxígeno con los mismos criterios que en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La ventilación mecánica no invasora puede ser útil como puente al trasplante y en las exacerbaciones respiratorias graves.

TRASPLANTE PULMONAR

Es la última opción terapéutica en pacientes con una enfermedad pulmonar crónica avanzada. La ventana de trasplante se alcanza cuando se estima que la supervivencia puede ser mayor que sin él. Entre los criterios de trasplante se encuentran los siguientes:

- Deterioro funcional pulmonar progresivo, manifestado por un $FEV_1 < 30\%$ del predicho.

- Hipoxemia y/o hipercapnia severas.
- Deterioro funcional: aumento del número de hospitalizaciones, descenso rápido del FEV₁, hemoptisis masiva y aumento de la desnutrición a pesar de un tratamiento médico óptimo.

TRATAMIENTOS FUTUROS

Son necesarios nuevos estudios con terapia génica para lograr una expresión óptima a largo plazo de la proteína CFTR. Están en estudio una serie de fármacos dirigidos a reducir la degradación de esta proteína o a mejorar su función; entre los más prometedores se encuentran el Moli1901 y el denufosol, que aumentan la secreción de cloro a través de un canal alternativo de cloro.

FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

BIBLIOGRAFÍA

1. Máz Carro L, Lamas Ferreiro A, Cantón Moreno R, Escobar Castro H. Fibrosis Quística. En: Quirce Gancedo, editor. Biblioteca Alergológica. Fronteras de la Alergia. Módulo II. Madrid: Publicaciones Permanyer;2005:5-48.
2. Cantón R, Girón R, Martínez-Martínez L, Oliver A, Solé A, Valdezate S, Máz L. Patógenos multirresistentes en fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2002;38:376-85.
3. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Consensus Conference Report. Chest. 2004;125(1 Supl):1S-39S.
4. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:918-51.
5. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Cystic Fibrosis Foundation. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:957-69.
6. de Gracia J, Máz L, Prados C, Vendrell M, Baranda F, Escribano A, et al. Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. Med Clin (Barc)2001;117:233-37.
7. Cantón Moreno R, Molina García MA, Máz Carro L. Microbiología. En: Girón Moreno R, Salcedo Posadas A, editores. Fibrosis Quística. Monografías Neumomadrid. Madrid, Ergón;2005:57-107.
8. Neira MA, Sequeiros A. Afectación respiratoria en el niño. En: Girón Moreno R, Salcedo Posadas A, editores. Fibrosis Quística. Monografías Neumomadrid. Madrid, Ergón;2005:79-90.
9. Máz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol2001;37:316-24.

6. Infecciones de la vía aérea superior. Faringitis

J. Olivares Revilla, S. Zudaire, L. Gómez Carrera, F. Canseco González

Situación clínica que cursa con dolor o molestias faríngeas, producida por una inflamación difusa de los folículos linfoides de la faringe, con participación de la mucosa y de las estructuras faríngeas. Etiológicamente es una enfermedad en la que en el 70% de los casos es por infección vírica. Entre las causas bacterianas, el estreptococo beta hemolítico del grupo A (pyogenes), provoca el 30% de los casos.

Cuando la causa es vírica, se trata de un proceso clínico autolimitado, por lo que precisan únicamente medidas de soporte, analgésicos y antipiréticos.

Cuando la causa es bacteriana, estreptocócica, el tratamiento de elección históricamente era la penicilina V durante diez días para erradicar el germen (250 mg 2-3 veces al día en niños o 500 mg dos veces al día en adolescentes y adultos), o bien una inyección intramuscular única de penicilina G benzatina (600.000 unidades en pacientes por debajo de 27 kg o 1.200.000 unidades por encima de ese peso). Ahora parece haber controversia en este tratamiento debido a la alta tasa de resistencias en nuestro medio. Previamente existía la indicación de utilizar eritromicina o cefalosporina en caso de alergia a las penicilinas. Ahora existen estudios que demuestran que las cefalosporinas de 2^a-3^a generación tienen mayor índice de erradicación y efectividad respecto a penicilinas, incluso en un régimen de días menor, comparando 4-5 días con cefalosporinas, respecto a 10 días con penicilinas.

Existen estudios de resistencia no sólo en nuestro medio (Europa) sino también en otros medios como EEUU, manteniendo mayor efectividad las cefalosporinas respecto a penicilinas.

Actualmente, la afectación sistémica (complicaciones supuradas y no supuradas) producida por la faringitis estreptocócica es muy rara en nuestro medio. En los países con alta tasa de fiebre reumática es recomendable, por precaución, mantener regímenes de tratamiento largos (10 días).

En caso de alergias a betalactámicos se utilizará eritromicina, o clindamicina cuando se tolere mal la eritromicina.

RESFRIADO COMÚN O CORIZA

Cuadro leve de enfermedad de la vía aérea superior que cursa con malestar general, obstrucción y secreción nasal, lagrimeo, dolor de garganta y tos.

Etiológicamente el germen más frecuente es viral, siendo más frecuente el rinovirus (50%), aunque existen muchos otros virus (coronavirus, influenza, respiratorio sincitial, parainfluenza, adenovirus...)

Dado el gran número de posibles agentes causales y sus diferentes mecanismos patogénicos, no existe tratamiento eficaz definitivo. Habitualmente se utilizan analgésicos y antipiréticos como tratamiento sintomático, sin acortar su duración. Existen estudios que indican que su utilización favorece que los pacientes mantengan su actividad, por lo que aumentaría la posibilidad de transmisión, o que el ácido acetil salicílico alarga el tiempo de eliminación del virus. Por ello hay algunos autores que recomiendan el uso de ibuprofeno como analgésico.

Existen estudios donde comparan antihistamínicos, descongestionantes, broncodilatadores, antitusígenos junto con placebo no encontrando diferencias significativas respecto a placebo, por lo que no recomiendan su uso, aunque sí su uso de manera sintomática como el bromuro de ipratropio nasal para disminuir rinorrea acuosa. Existe algún resultado positivo en el uso de gel de zinc nasal, aunque todavía no existe suficiente evidencia.

Los antibióticos no están indicados, salvo complicaciones bacterianas, ya que su excesiva utilización es fuente de efectos secundarios, aumento de resistencias bacterianas y, además, no acortan el período sintomático.

Actualmente el uso de antivirales para el tratamiento de resfriado común está poco justificado debido a que es un problema de salud leve y de poca intensidad. Otra causa podría ser que los tratamientos antivirales actualmente disponibles son para el virus influenza, que en el resfriado común es el causante del 10-15%. Administrados en las primeras 48 horas parece disminuir la duración de los síntomas en 1-2 días. Podría estar indicado en personas de alto riesgo.

Actualmente se han estudiado experimentalmente tratamientos para el resfriado común. Por ejemplo, el interferón nasal ha tenido alta efectividad en prevención, atenuando el curso de la enfermedad respecto a placebo pero debido a sus efectos secundarios, hace difícil su uso. Estudios sobre los efectos de dipiridamol, ICI 130, 685, impulsion(palmitato) y Pleconaril para la prevención de resfriado común deberían llevarse a cabo. Debido a la diversa naturaleza etiológica del resfriado común, los esfuerzos en el futuro deberían centrarse en compuestos no específicos virales.

Actualmente, también se han estudiado antivirales como el ruprintrivir. El ruprintrivir es un inhibidor de la proteasa 3C del rinovirus(HRV) que muestra gran potencia y amplio espectro como anti-HRV in vitro. Ruprintrivir podría reducir los síntomas.

Parece que el tratamiento preventivo con Vit C tampoco parece eficaz, pero podría estar justificado su uso en personas expuestas a breves periodos de ejercicio físico severo o expuesto a ambientes muy fríos.

En cuanto a la planta echinacea siempre ha habido controversia pues sí tenía efectos pero con poca consistencia. Ahora parece que podría reducir de manera preventiva la incidencia de la enfermedad y disminuir la duración de la enfermedad en 1,4 días.

GRIPE

Infección respiratoria de inicio brusco provocada por el virus influenza. Existen dos intervenciones que disminuyen su impacto: la inmunización y la profilaxis con antivirales, especialmente los inhibidores de la neuramidasa.

La vacunación es la medida más eficaz para prevenir la mortalidad y morbilidad en cualquier grupo de edad. Deben inmunizarse personas con enfermedades crónicas, respiratorias, cardíacas o metabólicas, no reagudizando enfermedades del tipo obstructivas respiratorias (asma, EPOC). Existen estudios poblacionales que indican la insuficiente cobertura de la vacunación relacionado con el nivel socio-económico.

En cuanto a los inhibidores de la neuranimidasa, oseltamivir y zanamivir, reducen la duración de los síntomas en 36h y 32h (un 26%, y un 24%), haciendo que se incorporen a su vida habitual más tempranamente, con una reducción de la odds ratio de complicaciones que precisan antibióticos del 29-43%. Existe una disminución de otitis media con oseltamivir, aunque también podría tener un aumento de presencia de vómitos, efectos cutáneos severos y neurológicos, existiendo estudios que desaconsejan el uso del mismo.

Los resultados de los ensayos clínicos randomizados no puede hacerse extensivo a la población de alto riesgo y a todas las estrategias de prevención, por lo que debería hacerse más estudios coste-efectividad, buscando grupos de población que podrían beneficiarse de este tratamiento.

LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS(CROUP)

Proceso inflamatorio de origen infeccioso, sobretodo vírico, que afecta a laringe, traquea y bronquios.

Inicialmente, para el manejo de CROUP, lo importante es determinar el grado de obstrucción de la vía aérea (Tabla 1) para valorar derivación hospitalaria(Tabla 2)

TABLA 1. Tipificación del croup

LEVE	MODERADO	SEVERO	MUY GRAVE
Nivel conciencia normal	Ansioso	Agitado	Estuporoso
No estridor	Estridor	Estridor	Estridor
No músculos accesorios	Mínimo uso mús accesorios	Marcado uso mús accesorios	Máximo uso mús accesorios
No taquicardia	Taquicardia	Marcada taquicardia	Marcada taquicardia
Capacidad de hablar conservada	Limitación del habla	Dificultad al hablar	Hipoventilación, silencio auscultatorio cianosis

TABLA 2. Factores de riesgo para derivación hospitalaria.

1. Sibilancias espiratorias o disminución voz.
2. Grave apariencia o fiebre alta.
3. Dificultad al tragar.
4. Estridor recurrente, ansiedad prolongada.
5. Pobre respuesta al tratamiento.
6. >3 meses de edad.

Previamente se recomendaba dar aire frío y húmedo, demostrándose no ser un tratamiento efectivo.

El paciente tiene que adoptar la postura en el que esté más confortablemente.

La utilidad de los corticosteroides, tanto por vía sistémica como inhalatoria ha sido controvertida. En el caso de grado leve se podría considerar el utilizarlos, en cambio en grado moderado-severo el corticoide debería darse, pudiendo utilizar de igual manera dexametasona y prednisolona.. La dosis que debiera darse sería dosis de 0,60 mg/Kg de dexametasona o 1 mg/Kg de prednisolona, preferiblemente oral, salvo que el niño esté con vómitos que habría que administrarlo vía intramuscular.

Niños con distrés severo debería administrarse adrenalina de primera línea. Se debe nebulizar 4 ampollas de 1 ml en una solución 1:1000. La nebulización debería administrarse con oxígeno (Tabla 3).

Mitos falsos

- El uso de aire húmedo y frío no es efectivo como tratamiento
- La disminución de la voz o estridor no son indicativos de gravedad.

¿Qué se desconoce todavía?

- Segunda dosis de corticoide tras 24 horas de persistir sintomatología, es bueno o no para el niño.

Hechos confirmados

- Los corticoides han disminuido el número de hospitalizaciones.
- tanto prednisolona como dexametasona pueden utilizarse de igual manera.

TABLA 3. Algoritmo del tratamiento inicial del croup

LEVE	MODERADO	SEVERO	MUY GRAVE
		Derivación al hospital en ambulancia	Derivación al hospital en ambulancia
		Oxígeno	Oxígeno
		Nebulización con adrenalina: -no diluida -con oxígeno	Nebulización con adrenalina: -no diluida -con oxígeno
Considerar prednisolona oral 1mg/Kg	Prednisolona oral 1mg/Kg	Prednisolona oral 1mg/Kg o IM dexametasona 0,6mg/Kg	Prednisolona oral 1mg/Kg o IM dexametasona 0,6mg/Kg
Permitir adoptar postura confortable para el paciente	Permitir adoptar postura confortable para el paciente	Permitir adoptar postura confortable para el paciente	Permitir adoptar postura confortable para el paciente
Alta a casa si recuperación	Observación 2-4 h y si mejora y tiene supervisión familiar, alta a casa.	Observación en hospital	Observación en hospital

BIBLIOGRAFÍA:

1. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner R, Pusic MV, Al Othman MA. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Indian Pediatr.* 2009 Mar;46(3):235-7.
2. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2009 Mar 1;79(5):383-90.
3. Pichichero ME, Casey JR. Bacterial eradication rates with shortened courses of 2nd- and 3rd-generation cephalosporins versus 10 days of penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Oct;59(2):127-30.
4. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4):866-82. *Pediatrics.* 2004 Jun;113(6):1816-9.
5. Jefferson TO, Tyrrell D. WITHDRAWN: Antivirals for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD002743.
6. Douglas RM, Hemila H, D'Souza R, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD000980.
7. Shah SA, Sander S, White CM, Rinaldi M, Coleman CI. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007 Jul;7(7):473-80.
8. Caruso TJ, Prober CG, Gwaltney JM Jr. Treatment of naturally acquired common colds with zinc: a structured review. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 1;45(5):569-74. Epub 2007 Jul 20
9. Hsyu PH, Pithavala YK, Gersten M, Penning CA, Kerr BM. Phase II, randomized, double blind, placebo-controlled studies of rupintrivir nasal spray 2-percent suspension for prevention and treatment of experimentally induced rhinovirus colds in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Dec;47(12):3907-16
10. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD001831.
11. Schroeder K, Fahey T. Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *BMJ.* 2002 Feb 9;324(7333):329-31.
12. Oseltamivir: new indication. Prevention of influenza in at-risk children: vaccination is best. *Prescrire Int.* 2007 Feb;16(87):9-11.
13. Tappenden P, Jackson R, Cooper K, Rees A, Simpson E, Read R, Nicholson K. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009 Feb;13(11):iii, ix-xii, 1-246.
14. Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD001265.
15. Mazza D, Wilkinson F, Turner T, Harris C. Evidence based guideline for the management of croup. On behalf of the Health for Kids Guideline Development Group. Reprinted from Vol. 37, No. 6, June 2008 SPECIAL ISSUE.

7. Neumonía adquirida en la comunidad

R. M. Gómez Punter, O. Rajas Naranjo, J. Aspa Marco

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La neumonía es la inflamación del parénquima pulmonar provocada por la reproducción incontrolada de un agente infeccioso. Clínicamente se caracteriza por un proceso febril agudo, con síntomas respiratorios variables (tos, expectoración, dolor torácico, fiebre y/o escalofríos), junto a una opacidad pulmonar en la radiografía de tórax que no puede ser explicada por otras causas.

CLASIFICACIÓN

La clasificación más habitual de las neumonías, con claras implicaciones etiológicas, pronósticas y terapéuticas, es la que las divide en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) o extrahospitalaria, neumonía adquirida en el hospital o nosocomial, y neumonía en pacientes inmunosuprimidos. No obstante, las diferencias tanto etiológicas como pronósticas, casi siempre obedecen más a factores relacionados con el propio paciente que al entorno en el que éste adquiere la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

La NAC no es una enfermedad de declaración obligatoria y por tanto, es imposible determinar su incidencia con exactitud. Si tenemos en cuenta exclusivamente estudios poblacionales, se estima que la incidencia anual de la NAC en adultos oscila entre 5-11 casos/1.000 habitantes (tasas superiores en las edades extremas de la vida), con porcentajes de hospitalización entre un 22-61% de los pacientes, de los que un 6-10% requerirán ingreso en UCI. En cuanto a la mortalidad de la NAC, ésta oscila entre el 1-5% de los pacientes que no requieren ingreso al 50% de aquellos ingresados en UCI.

ETIOLOGÍA

La etiología varía según los grupos poblacionales estudiados, las técnicas diagnósticas y los criterios microbiológicos empleados, la aparición de brotes epidémicos y la administración previa de antibióticos. En general, el diagnóstico etiológico de la NAC no supera el 40-60% de los casos; *Streptococcus pneumoniae* es el responsable del 30-40% de las neumonías documentadas microbiológicamente y probablemente también sea responsable de alrededor de un tercio de aquellas que quedan sin diagnóstico etiológico. *Mycoplasma pneumoniae* es el microorganismo que se identifica con mayor frecuencia en adultos jóvenes que forman parte de poblaciones cerradas como

cuarteles, colegios o cárceles. *Chlamydomphila pneumoniae* se considera responsable del 5-20% del total de NAC y tiene un carácter endémico y epidémico. *Legionella pneumophila* es más típica de regiones Mediterráneas y generalmente cursa con brotes epidémicos (casi siempre en relación con la contaminación de sistemas de refrigeración y depósitos de agua), aunque en ocasiones se presenta de forma aislada afectando a enfermos crónicos, ancianos, fumadores e inmunocomprometidos. La infección por *Coxiella burnetii*, también conocida como fiebre Q, es una etiología frecuente en el País Vasco. Las infecciones virales son responsables de hasta el 15% de las NAC, casi siempre en forma de epidemias. La incidencia de *Haemophilus influenzae* varía entre 2-10%, con predominio en los pacientes ancianos o con enfermedades crónicas subyacentes. *Pseudomonas aeruginosa* se identifica hasta en el 15% de los casos, fundamentalmente en situaciones graves e individuos con defectos estructurales del pulmón (bronquiectasias, fibrosis quística).

TABLA 1. Agentes etiológicos de la NAC según la gravedad del cuadro.

Paciente Ambulatorio	Hospitalizados (no UCI)	Hospitalizados (UCI)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> Virus respiratorios*	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella</i> spp. Aspiración Virus respiratorios*	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella</i> spp. Bacilos Gram-negativos <i>Haemophilus influenzae</i>

* Virus respiratorios: Influenza A y B, Adenovirus, Virus Respiratorio Sincitial, Parainfluenza.

TABLA 2. Factores de riesgo para determinados patógenos.

FACTORES DE RIESGO	MICROORGANISMOS
• EPOC/Bronquiectasias	• <i>H. influenzae</i> , BEGN, <i>P. aeruginosa</i>
• Hospitalización reciente	• BEGN, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
• Tratamiento antibiótico reciente	• BEGN, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
• Aspiración silente	• Infecciones mixtas, anaerobios
• Aspiración franca	• BEGN, <i>P. aeruginosa</i> , anaerobios
• Gripe por virus Influenzae	• <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
• Exposición a ganado	• <i>Coxiella burnetii</i>
• Exposición a pájaros	• <i>Chlamydomphila psittaci</i>
• Usuarios a drogas vía parenteral	• <i>S. aureus</i> (SAMS o SAMR)
• Viaje reciente a la Costa Mediterránea	• <i>Legionella</i> spp.
• Tratamiento esteroideo	• <i>Aspergillus capsulatum</i>
• Viaje reciente a EEUU (medio-oeste)	• <i>Hystoplasma capsulatum</i>
• Presencia de 2 o más de:	• Riesgo incrementado de BEGN ó
- EPOC/Bronquiectasias	<i>P. aeruginosa</i>
- Ingreso reciente	
- Tratamiento antibiótico reciente	
- Sospecha de aspiración.	

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

BEGN: Bacilos entéricos Gram-negativos.

UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral.

SAMS: Staphylococcus aureus meticilín-sensible.

SAMR: Staphylococcus aureus meticilín-resistente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos comunes de la NAC incluyen fiebre, dolor torácico pleurítico, disnea, tos con o sin producción de esputo, escalofríos... Además, pueden aparecer múltiples trastornos secundarios como quebrantamiento general, cefalea, síntomas de afectación de las vías altas, manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos y diarrea), lesiones cutáneas y alteración del estado mental. En la exploración física, aproximadamente el 80% de los pacientes están febriles y hasta un tercio presentan evidencia de consolidación pulmonar.

TABLA 5. Diagnóstico Diferencial de la Neumonía.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEUMONÍA
<ul style="list-style-type: none"> • ENFERMEDADES INFECCIOSAS <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Absceso pulmonar <input type="checkbox"/> Bronquitis • ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Embolismo pulmonar <input type="checkbox"/> Hemorragia pulmonar <input type="checkbox"/> Edema pulmonar <input type="checkbox"/> Fibrosis <input type="checkbox"/> Trastornos inflamatorios <input type="checkbox"/> Sarcoidosis <input type="checkbox"/> Granulomatosis de Wegener <input type="checkbox"/> Otras enfermedades reumatológicas/Vasculitis <input type="checkbox"/> Cáncer de pulmón <input type="checkbox"/> Neumonitis por hipersensibilidad. <input type="checkbox"/> Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. <input type="checkbox"/> Otras

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Establecer la etiología de la NAC tiene indudables ventajas, como conocer la flora local predominante, detectar bacterias multirresistentes o de importancia epidemiológica, además de posibilitar el tratamiento antimicrobiano dirigido. El empleo de las técnicas diagnósticas dependerá fundamentalmente de la gravedad de la enfermedad, de su evolución y de la respuesta al tratamiento. De forma general, se deben emplear más técnicas diagnósticas cuanto más graves son las neumonías, no obstante, es una premisa fundamental el hecho de que nunca debe demorarse el inicio del tratamiento antibiótico para la obtención de una muestra adecuada.

TABLA 6. Exploraciones Complementarias en el Diagnóstico de la NAC.**EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA NAC**

➤ TODOS LOS PACIENTES:

- Radiografía de tórax PA y lateral
- Hemograma y bioquímica básica (que incluya GOT, GPT)
- Gasometría arterial (si Sat O₂ < 92% o FR > 20rpm)

➤ INGRESO HOSPITALARIO (además de lo anterior):

- Cultivo de esputo
- Hemocultivos (x2)
- Antigenurias *S. pneumoniae* / *Legionella* spp.

➤ CRITERIOS DE SEPSIS (además de lo anterior):

- Proteína C reactiva
- Procalcitonina
- Estudio de coagulación

➤ SI DERRAME PLEURAL

- Toracocentesis: pH, bioquímica, células, gram, cultivo, antígeno de neumococo y ADA.

TRATAMIENTO

Ante la relevancia de la NAC y con el objetivo de optimizar su control, en los últimos años, diferentes asociaciones científicas han publicado un gran número de guías de actuación; en ellas, los expertos reunidos, con las evidencias científicas disponibles ajustadas para el medio para el que están elaboradas, ofrecen unas normas que pretenden asegurar el mejor manejo posible de este tipo de pacientes, disminuir su morbimortalidad y reducir el coste del tratamiento, sin que se resienta la calidad en la atención médica. Entre las más conocidas tenemos las realizadas por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la Sociedad Británica de Tórax (BTS), y por supuesto, nuestra Sociedad Española de Neumología (SEPAR).

El primer paso en la valoración de un paciente con sospecha de NAC es la elaboración de una historia y una exploración clínica exhaustivas; los antecedentes epidemiológicos y la existencia de enfermedades asociadas deben valorarse con cuidado. Una vez establecido el diagnóstico, debemos instaurar un tratamiento empírico precoz (lo que se asocia a una menor mortalidad y estancia hospitalaria), que se establece según la gravedad clínica, el patógeno más probable y la prevalencia de las resistencias antimicrobianas locales. De forma simultánea, debe realizarse una valoración pronóstica del paciente, orientada a decidir si su manejo va a ser ambulatorio o ingresado. En la última década, han aparecido varios estudios que proporcionan escalas pronósticas capaces de estimar la probabilidad de muerte de un paciente con NAC. En 1997, Fine y cols. publicaron su regla pronóstica que permite, mediante la combinación de la puntuación de 20 variables (obtenidas de datos la historia clínica, exploración física, valores analíticos y radiología), estratificar a los pacientes en 5 grupos según su riesgo de fallecer a consecuencia del episodio de NAC (Figura 1). Al identificar pacientes con una probabilidad de muerte menor del 3% (clases de riesgo I-III), esta escala se ha convertido en una herra-

mienta útil para la decisión de tratamiento ambulatorio; así, los pacientes asignados a las clases I y II serán susceptibles de recibir tratamiento ambulatorio, la clase III precisará observación 24 horas, y las clases IV-V, ingreso en el hospital.

Variables	Puntuación
► Factores demográficos Edad: Hombres Mujeres	Edad (años) Edad (años) - 10
► Residencia de ancianos	+ 10
► Enfermedad coexistente Neoplasia Enfermedad hepática Insuf. Cardíaca congestiva Enfermedad cerebrovascular Enfermedad renal	+ 30 + 20 + 10 + 10 + 10
► Hallazgos de examen físico Alteración nivel de conciencia Taquipnea ≥ 30 rpm TAs < 90 mmHg T ^a $< 35^{\circ}$ C ó ≥ 40 °C Pulso ≥ 125 lpm	+ 20 + 20 + 20 + 15 + 10
► Hallazgos laboratorio/Radiología pH arterial $< 7,35$ Nitrógeno ureico (BUN ≥ 30 mg/dL) Sodio < 130 mmol/L Glucosa ≥ 250 mg/dL Hematocrito $< 30\%$ PaO ₂ < 60 mmHg Derrame pleural	+ 30 + 20 + 20 + 10 + 10 + 10 + 10

PUNTUACIÓN	CLASES DE RIESGO	MORTALIDAD (%)	ACTITUD
< 51	I	0,1	Domicilio
≤ 70	II	0,6	Domicilio
71-90	III	2,8	Observación 24-72 h y reevaluación
91-130	IV	8,2	Ingreso hospitalario (planta)
> 130	V	29,2	Ingreso hospitalario (planta/UCI)

FIGURA 1. Regla de predicción para identificar pacientes con NAC de bajo riesgo- Escala de Fine-PSI.

La Sociedad Británica Torácica también confeccionó una escala pronóstica, que tras varias modificaciones, utiliza sólo 4 variables y la edad: es la conocida como CURB₆₅, acrónimo de confusión, urea (> 7 mmol/l), frecuencia respiratoria (≥ 30 rpm), presión arterial (diastólica ≤ 60 mmHg o sistólica < 90) y edad (≥ 65 años). Esta escala también estratifica acertadamente a los pacientes, asigna una probabilidad de muerte y recomienda la actitud correspondiente respecto al manejo de la NAC (Figura 2). Existe una simplificación de dicha escala (CRB₆₅), en la que se excluye el valor de la urea, para su empleo en el ámbito de la asistencia primaria.

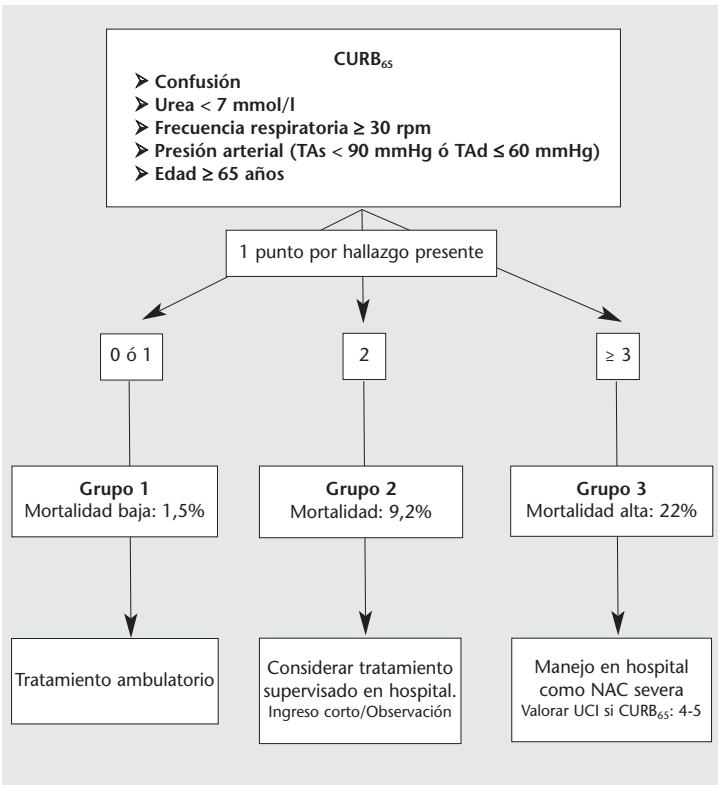


FIGURA 2. Valoración de la severidad de la NAC mediante la escala pronóstica CURB₆₅

A pesar de todo, las diferentes guías de manejo de la NAC recomiendan que estas reglas pronósticas se usen como información complementaria en la decisión de ingreso hospitalario, en la que debe prevalecer el juicio clínico y la individualización ante cada paciente, como parte del “arte” de la medicina.

TABLA 3. Criterios de Ingreso Hospitalario.

-
- Edad avanzada
 - Presencia de comorbilidad
 - EPOC
 - Insuficiencia cardíaca
 - Cirrosis hepática
 - Insuficiencia renal crónica
 - Diabetes mellitus
 - Enolismo
 - Inmunosupresión
 - Gravedad de la NAC
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Estupor o desorientación
 - Taquipnea > 30 rpm
 - $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$
 - Fracaso renal agudo
 - Derrame pleural significativo
 - Leucopenia o leucocitosis severa
 - Anemia
 - Hipoalbuminemia
 - Bacteriemia o afectación metastásica
 - Falta de respuesta a antibioterapia empírica correcta
 - Cavitación pulmonar
 - Sospecha de aspiración
 - Presentación inicial muy grave
 - Dudas de cumplimiento terapéutico
-

TABLA 4. Criterios de Ingreso en UCI.

-
- Insuficiencia respiratoria grave
 - Frecuencia respiratoria >30 rpm
 - Saturación arterial de $\text{O}_2 < 90\%$ con $\text{FIO}_2 > 35\%$
 - Necesidad de soporte ventilatorio por cualquier motivo
 - Presencia de sepsis/Shock séptico
 - Shock
 - Necesidad de aminas vasopresoras durante más de 4 horas
 - Fracaso renal agudo con diuresis < 0.5 ml/Kg/h ó que precise diálisis
-

A continuación, repasaremos las recomendaciones de manejo de la NAC de las Sociedades Científicas más relevantes.

1) NAC Leve-Manejo Domiciliario:

a) Guías Españolas:

El tratamiento recomendado es la monoterapia con una de las nuevas fluoroquinolonas con actividad antineumocócica, vía oral:

- Levofloxacin 500mg/12h (las primeras 24-72h)
- Moxifloxacin 400mg/día.

Otra posibilidad es la terapia combinada de altas dosis de Amoxicilina oral (1g/8h) más Azitromicina (500mg/día).

Dada la alta incidencia de neumococo resistente a macrólidos en España, no debe prescribirse la monoterapia con macrólidos.

Duración del tratamiento: 7-10 días.

b) Guías Europeas:

La recomendación principal es:

Amoxicilina.

Tetraciclinas.

En caso de hipersensibilidad o la existencia de una elevada prevalencia de resistencia en la población a tratar, es preferible el empleo de:

- Amoxicilina-clavulánico.
- Macrólidos.
- Levofloxacino/Moxifloxacino.

c) Guías IDSA/ATS:

En pacientes sin comorbilidades, ni factores de riesgo para infecciones por neumococo resistente, se recomienda:

- Macrólido: Azitromicina, Claritromicina o Eritromicina.
- Doxiciclina.

Si existen comorbilidades, uso de antibióticos en los 3 meses previos u otros factores de riesgo para infección por neumococo resistente, se empleará:

- Fluoroquinolona respiratoria: Moxifloxacino, Gemifloxacino o Levofloxacino (este último a dosis de 750mg).
- β -lactámico más Macrólido (altas dosis de amoxicilina 1g/8h ó amoxicilina-clavulánico 2g/12h); como alternativa podemos incluir ceftriaxona, cefpodoxima y cefuroxima (500mg/12h).

En regiones con incidencia elevada de resistencias neumocócicas (CMI > 16 μ g/mL), habrá que considerar las alternativas comentadas previamente para cualquier paciente, incluyendo aquellos que no presentan comorbilidad.

2) NAC Moderada-Observación o Unidad de Corta Estancia:

a) Guías Españolas:

Se recomienda tratamiento según evolución clínica con:

- Monoterapia con Moxifloxacino vía oral (400 mg/24h) ó Levofloxacino vía oral o intravenosa (500 mg/12h, las primeras 24-72h).
- Terapia combinada: Cefalosporinas de 3^aG intravenosas (Cefotaxima 1g/6h ó Ceftriaxona 1-2g/24h), ó Amoxicilina-clavulánico 1000-200mg/8h más un macrólido, ambos i.v. La combinación amoxicilina-clavulánico 2000-125mg/12h más macrólido, puede utilizarse en algunos pacientes. Si la antigenuria para *L. pneumophila* es negativa, se puede omitir el macrólido. Aunque es controvertido, se considera que la combinación de un β -lactámico con un macrólido es más efectiva que la monoterapia, porque reduce la mortalidad en pacientes con bacteriemia.

b) Guías Europeas:

En regiones con bajo porcentaje de resistencias:

- Penicilina G, Aminopenicilina/inhibidor de β -lactamasas ó Cefalosporinas de 2-3^a G no antipseudomónicas con ó sin macrólidos.

Neumonía adquirida en la comunidad

Como alternativa, en regiones con resistencias elevadas o intolerancia:

- Levofloxacino o moxifloxacino.

c) Guías IDSA/ATS:

Se recomienda:

- Fluoroquinolona respiratoria.
- β -lactámico (Cefotaxima, Ceftriaxona y Ampicilina) más Macrólido.
- Ertapenem (pacientes seleccionados) más Macrólido.

Alternativas:

- Doxiciclina para macrólidos.
- Si alergia a Penicilinas: Fluoroquinolona respiratoria.

3) NAC Grave-Hospitalización:

a) Guías Españolas:

Se recomienda tratamiento según evolución clínica de 7-10 días con:

- Monoterapia: Levofloxacino i.v (500 mg/12h, las primeras 24-72 horas).
- Terapia combinada i.v.: Ceftriaxona (2g/24h) ó Amoxicilina-clavulánico (1g/8h) más Macrólido (Azitromicina 500mg/24h).

b) Guías Europeas:

- No factores de riesgo para *P. aeruginosa*:
 - Cefalosporina 3^aG no antipseudomónica más Macrólido.
 - Cefalosporinas 3^aG no antipseudomónica más Moxifloxacino ó Levofloxacino.
- Factores de riesgo para *P. aeruginosa*:
 - Cefalosporina antipseudomónica o Ureidopenicilina/inhibidor de β -lactamasas o Carbapenem) más Ciprofloxacino.

Las evidencias disponibles a favor del uso de terapia combinada frente a *P. aeruginosa* no son concluyentes. Los Aminoglucósidos usados en terapia combinada aumentan el riesgo de toxicidad y el uso de monoterapia conduce, a veces, al desarrollo de resistencias. Además, la terapia combinada de β -lactámicos con fluoroquinolonas está en desuso.

c) Guías IDSA/ATS:

- β -lactámico (Cefotaxima/Ceftriaxona o Ampicilina-Sulbactam) más Azitromicina.
- Fluoroquinolona.
- Alergia a Penicilinas: Fluoroquinolona o Aztreonam.
- Infección por *Pseudomonas*:
 - β -lactámico antineumocócico y antipseudomónico (Piperacilina-Tazobactam, Cefepime, Imipenem o Meropenem) más Ciprofloxacino o Levofloxacino (750mg).
 - β -lactámicos anteriores más un Aminoglucósido o Azitromicina.
 - β -lactámicos anteriores más un Aminoglucósido y una Fluoroquinolona antineumocócica.
 - Alérgicos a penicilina: sustituir β -lactámicos por Aztreonam.

4) Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*:

Considerar este supuesto cuando existen bronquiectasias, malnutrición o enfermedades y tratamientos que asocian neutropenia, o el paciente ha recibido antibióticos de amplio espectro durante 7 días en el mes previo.

a) Guías Españolas:

Los pacientes deben ser tratados con terapia combinada, incluyendo cobertura efectiva contra *P. aeruginosa*, *Legionella* spp., y *S. pneumoniae* potencialmente resistente.

- Cefalosporina de 4^aG (Cefepime 1-2g/12h), Piperacilina-Tazobactam (400-500mg/8h), Imipenem/Meropenem (0.5-1g/6-8h), más una Fluoroquinolona (Ciprofloxacino 400mg/8h ó Levofloxacino 500mg/12h), todos por vía i.v.
- β-lactámico más Aminoglucósido (Tobramicina/Amikacina). Con esta pauta se consigue un efecto sinérgico que compensa el pobre efecto de penetración pulmonar que tienen los aminoglucósidos.

b) Guías IDSA/ATS:

β-lactámicos con acción antipseudomona más Ciprofloxacino o Levofloxacino o Aminoglucósidos.

Ciprofloxacino o Levofloxacino más Aminoglucósidos.

5) NAC por *Staphylococcus aureus* metilín-resistentes (SAMR):a) Guías Europeas:

Vancomicina, Teicoplanina con/sin Rifampicina, Linezolid.

b) Guías IDSA/ATS:

Para infecciones adquiridas en la comunidad producidas por SAMR, añadir Vancomicina o Linezolid

6) Microorganismos anaerobios:a) Guías Españolas:

Cuando se sospecha una infección por microorganismos anaerobios (necrosis o cavitación en la radiografía de tórax, o bien se sospecha aspiración):

- Amoxicilina-clavulánico (dosis altas de amoxicilina: 2g).
- Clindamicina más Cefalosporina de 3^aG.
- Ertapenem.
- Moxifloxacino.
- Si requiere ingreso en UCI: debemos sustituir la cefalosporina por Piperacilina-Tazobactam.

b) Guías IDSA/ATS:

- β-lactámico más inhibidor de β-lactamasas (Piperacilina-Tazobactam, Ticarcilina-clavulánico, Ampicilina-Sulbactam o Amoxicilina-Clavulánico).
- Clindamicina.
- Carbapenem.

Duración del tratamiento

En los casos de NAC leves, se deben mantener los antibióticos durante 7-10 días, mientras que si son moderadas, se administran durante 10-14 días. Cuando la neumonía está producida por *L. pneumophila*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, se recomiendan 14 días, y en NAC cavitadas con sospecha de infección por microorganismos anaerobios, en principio se recomienda durante 4 semanas o hasta la resolución radiológica del infiltrado.

Otras medidas en el tratamiento de las NAC incluyen: oxigenoterapia en pacientes con una saturación de oxígeno menor del 90%, medidas posturales, buena hidratación, analgésicos/antitérmicos, heparinas de bajo peso molecular, esteroides y ventilación mecánica no invasiva.

TABLA 7. Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad.

TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	
La primera dosis de antibiótico deberá administrarse siempre en las primeras 4h de permanencia del paciente en urgencias	
Grupo I y II Domicilio	Tratamiento ambulatorio 7-10 días, vía oral: <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia: Moxifloxacino (400mg/24h) ó Levofloxacino (500mg/12h*). • Terapia Combinada: Amoxicilina** (1g/8h) + Azitromicina (500mg/24h 5 días).
Grupo III Observación o U.C.E.	Tratamiento, según evolución clínica, durante 7-10 días: <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia: Moxifloxacino v.o. (400mg/24h) ó Levofloxacino v.o. ó i.v. (500mg/12h*). • Terapia Combinada: Ceftriaxona i.v. (2g/24h) ó Amoxicilina-clavulánico i.v. (1g/8h) + Azitromicina v.o./i.v. (500mg/24h, 7 días).
Grupo IV y V Hospitalización	Tratamiento i.v., según evolución clínica, durante 7-10 días: <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia: Levofloxacino (500mg/12h*). • Terapia combinada: Ceftriaxona (2g/24h) ó Amoxicilina-clavulánico (1g/8h) + Azitromicina (500mg/24h, 7 días)
Ingreso en UCI	Tratamiento i.v. durante 14 días: Ceftriaxona (2g/24h) ó Cefotaxima (2g/8h) + Levofloxacino (500mg/12h*) ó Azitromicina (500mg/24h).
<p>- Si antigenuria positiva frente a <i>Legionella</i> spp., se recomienda: Moxifloxacino v.o. (400mg/24h) ó Levofloxacino v.o./i.v (500mg/12h*) ó Azitromicina v.o./i.v (500mg/24h) durante 10-14 días.</p> <p>*Se aconseja 500mg/12h las primeras 24-72h.</p> <p>**Amoxicilina puede sustituirse en la asociación con el macrólido, por Amoxicilina-clavulánico de acción prolongada v.o. (2.000/125mg/12h) ó Cefditoren-pivoxilo v.o. (400mg/12h).</p> <p>- La decisión de la pauta antibiótica debe tener en cuenta los antimicrobianos administrados en los tres meses previos, para seleccionar una clase de antimicrobianos diferente.</p>	

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, Bravo C, Celis R, Gracia X, Dorca J, Gallardo J, Gallego M, Menéndez R, Molinos L, Paredes C, Rajas O, Rello J, Rodríguez de Castro F, Roig J, Sánchez-gascón F, Torres A, Zalacaín R. [Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia]. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol 2005;41(5):272-289.

2. Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sargatal J, González del Castillo. Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en los Servicios de Urgencias. Julián Jiménez A, Menéndez Villanueva R (eds). SEMES, Grupo de Infecciones en Urgencias INFURG-SEMES. SEPAR, Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR), 2008.
3. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Torres A. Empirical treatment of community-acquired pneumonia: current guidelines. In: Community-acquired pneumonia. Strategies for management. Eds: Torres Martí A, Menendez R.: John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, England. Wiley-Blackwell; 2008.
4. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243-50.
5. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
6. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58(5):377-82.
7. Rodríguez de Castro F, Solé Violan J. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Cabrera Navarro P, Rodríguez de Castro F, (eds). Manual de enfermedades respiratorias. Las Palmas de Gran Canaria: Unión Internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias. Paris; 2005:275-98.
8. Torres A. The new American Thoracic Society/Infectious Disease Society of North America guidelines for the management of hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia: a current view and new complementary information. *Curr Opin Crit Care* 2006;12(5):444-5.
9. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80.

8. Neumonía nosocomial

P. Benavides Mañas, S. Jodra Sánchez,
C. Álvarez Martínez, J. Flandes Aldeiturriaga

INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial engloba tres entidades diferentes: la neumonía intrahospitalaria (NIH), la neumonía asociada a ventilación mecánica (NVM) y la neumonía asociada a cuidados de la salud ("healthcare pneumonia" en inglés {HCN}). La neumonía nosocomial (NN) o NIH es aquella que se presenta en pacientes hospitalizados tras las primeras 48 horas de estancia hospitalaria y que no se estaba incubando en el momento del ingreso. Definimos como NVM aquella que se produce en pacientes con ventilación mecánica (VM) y vía aérea artificial (tubo endotraqueal) durante más de 48 horas. La HCN incluye un amplio espectro de posibilidades que se incluyen en la tabla I. Esta variante de neumonía está presente al ingreso del paciente en el hospital, pero dada la alta probabilidad de presentar como etiología gérmenes multiresistentes (GMR), se ha de tratar como una NIH.

La NN es la 2ª causa de infección nosocomial y la 1ª en mortalidad, asociándose a mayor estancia hospitalaria, mayor duración de tratamiento antibiótico y mayor aparición de resistencias a antimicrobianos. La incidencia es de 5-10 casos por 1000 ingresos, siendo en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de 6 -20 veces mayor. La NVM oscila entre el 9-27% de los pacientes intubados en función de los criterios diagnósticos utilizados. La mortalidad cruda se sitúa entre el 30-70%, la atribuible entre el 0-50%.

CLASIFICACIÓN DE LAS NIH

Dos factores fundamentales clasifican las NIH: el tiempo de aparición y los factores de riesgo para presentar etiología por GMR. Son *precozes* las NIH que se desarrollan hasta el 4º día de ingreso, y desde el 5º son *tardías*. En las NVM hay que tener en cuenta el día de ingreso del paciente, no el día de intubación (a partir del 5º día es muy probable que esté colonizado por flora nosocomial).

Los factores de riesgo (FR) para GMR se muestran en la tabla I. Son FR para otro tipo de gérmenes: a) aspiración o la cirugía abdominal reciente (anaerobios); b) coma o TCE (*S. Aureus*); c) esteroides (*Legionella* y *Pseudomonas aeruginosa*). También son FR para la *Ps. aeruginosa* antibioterapia previa, estancia en UCI y enfermedad pulmonar estructural. Las probabilidades etiologías en función de la clasificación de la NIH se encuentran en la tabla 3.

TABLA 1. Factores de riesgo para presentar gérmenes multirresistentes.

-
- Tratamiento antibiótico en los 90 días previos.
 - Hospitalización actual de 5 días o más.
 - Alta frecuencia de resistencia antibiótica en la comunidad o unidad hospitalaria.
 - Presencia de factores de riesgo para HCN:
 - Hospitalización mayor de 2 días en los últimos 90 días.
 - Residencia en residencias de ancianos o centros crónicos.
 - Antibioterapia domiciliaria intravenosa.
 - Diálisis crónica en últimos 30 días.
 - Familiar con germen multirresistente.
 - Terapia o enfermedad inmunosupresora.
-

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico-radiológico. La sospecha se basa en el hallazgo de una nueva imagen radiológica o progresión de una existente seguida de dos de los siguientes criterios: a) fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ o hipotermia; b) leucocitosis > 12.000 o leucopenia < 4.000 ; c) secreciones respiratorias purulentas. Si el paciente presenta síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) basta con la presencia de un solo criterio.

Otra escala utilizada en el diagnóstico de la NIH es la de CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), cuyo valor ≥ 6 implica el diagnóstico de NIH y la instauración de antibioterapia de amplio espectro tras la toma de muestras microbiológicas (respiratorias y sanguíneas).

Para el diagnóstico microbiológico, han de utilizarse técnicas cuantitativas, ya sean de muestras de esputo (10^6 ufc/ml), de aspirado traqueobronquial (10^5 ufc/ml), lavado broncoalveolar (10^4 ufc/ml) o cepillado con catéter telescópado (10^3 ufc/ml) realizadas mediante broncoscopia o a ciegas a través del tubo endotraqueal. Así obtendremos información sobre la etiología, y en función de la evolución del cuadro, podemos desescalar en la anti-

TABLA 2. CPIS (Clinical Pulmonary infection Score)

Variables	PUNTOS		
	0	1	2
Temperatura	$\geq 36.5^{\circ}\text{C}$ ó $\leq 38.4^{\circ}\text{C}$	$38.5-38.9^{\circ}\text{C}$	$\leq 36^{\circ}\text{C}$ ó $\geq 39^{\circ}\text{C}$
Infiltrados en la Rx	No	Difusos	Localizados
Secreciones traqueales	Ausentes	No purulentas	Abundantes y purulentas
Leucocitos	≥ 4.000 y ≤ 11.000	< 4.000 ó > 11.000	< 4.000 ó > 11.000 + bandas $> 50\%$ ó > 500
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 240 sin SDRA	-----	≤ 240 ó SDRA
Microbiología	Sin crecimiento	Crecimiento moderado o evidente	-----

bioterapia o finalizarla. Está indicado realizar este estudio en NVM, NIH con factores de riesgo y NIH de mala evolución.

TRATAMIENTO

De cara al tratamiento, las NIH se dividen en dos grupos: el *grupo I*, en las que la NIH se presenta de manera precoz y no se tienen FR para GMR, y el *grupo II*, en el que la aparición es tardía o se tienen FR para GMR.

Las etiologías probables, fármacos y dosificación de estos que se recomienda utilizar se encuentran en las tablas 3 y 4. La antibioterapia ha de comenzarse de manera empírica lo antes posible tras la recogida de muestras microbiológicas, ya que se ha demostrado que retrasar la instauración de tratamiento eficaz se asocia a una mayor mortalidad.

TABLA 3. Etiologías potenciales y tratamiento antibiótico recomendado en función de la clasificación de la neumonía intrahospitalaria.

<i>Etiologías probables</i>	<i>Tratamiento antibiótico recomendado</i>
<u>Neumonía precoz sin factores de riesgo</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. Pneumoniae</i> • <i>H. Influenzae</i> • <i>S. Aureus</i> meticilin-sensible • Enterobacterias (<i>E.coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus spp</i>, <i>Serratia marcescens</i>) • Otros FR (anaerobios, etc) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina-clavulánico ó cefalosporina de 3ª generación • Alternativa <ul style="list-style-type: none"> ○ Glucopéptido + aztreonam ○ Levofloxacino o moxifloxacino ○ Ertapenem
<u>Neumonía tardía o con factores de riesgo</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • BGN entéricos (<i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>enterobacter</i>, <i>proteus</i>, <i>serratia</i>) • <i>Ps. aeruginosa</i> • <i>Acinetobacter spp</i> • SARM • <i>Citrobacter spp</i> • <i>Stenotrophomona maltophila</i> • <i>L. pneumophila</i> (según zonas) 	<ul style="list-style-type: none"> • β-lactámicos activos frente a <i>Pseudomona</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cefepime ○ Ceftazidima ○ Piperacilina-tazobactam ○ Carbapenem (imipenem o meropenem) • MAS aminoglucósido (tobra o amikacina) ó fluorquinolona (cipro o levofloxacino) • CON ó SIN glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) ó linezolid

También es importante tener en cuenta conceptos farmacocinéticos de los antibióticos y farmacodinámicos (en relación a los patógenos responsables del cuadro y sus niveles de resistencias) así como duración de la antibioterapia, monitorización de niveles farmacológicos y vigilancia de las posibles interacciones y efectos secundarios.

Siempre que se instaura un tratamiento se debe tener en cuenta los microorganismos predominantes en cada hospital e incluso en cada Unidad junto con la antibioterapia que el paciente ha recibido previamente, e intentar cambiar los fármacos o utilizar fármacos de diferentes familias para evitar la aparición de resistencias.

TABLA 4. Dosis de los principales antibióticos empleados en la neumonía intrahospitalaria.

<u>β-lactámicos anti-<i>Pseudomonas</i></u>	<u>Aminoglucósidos</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilina-tazobactam 4.5 g iv cada 6 h • Ceftazidima 2 g iv cada 8 h • Cefepime 1-2 g iv cada 8-12 h • Imipenem 0,5-1 g iv cada 8 h • Meropenem 1 g iv cada 8 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Amikacina 15-20 mg/kg/día iv una vez al día • Tobramicina 7 mg/kg/día iv una vez al día • Gentamicina 7 mg/kg/día iv una vez al día
<u>Fluorquinolonas</u>	<u>Otros</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacino 400 mg iv cada 8 h • Levofloxacino 750 mg/día iv u oral 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina 15 mg/kg/12 h iv • Linezolid 600 mg/12 h iv u oral

Ante la sospecha de *Staphylococo aureus meticilin resistente (SARM)* se ha de instaurar tratamiento con vancomicina o linezolid, y mantenerlo hasta que los resultados microbiológicos nos indiquen lo contrario o en caso de que el paciente sea alérgico a los β -lactámicos y tenga una infección por Gram positivos.

OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO:

En pacientes con datos de sepsis, fracaso multiorgánico y NIH, la administración de proteína C activada recombinante debe ser considerada de manera individualizada, ya que aunque hay estudios que demuestran una reducción del riesgo relativo de mortalidad si se administra, hace falta realizar más estudios para corroborarlo.

No existe una clara indicación de tratamiento con esteroides ni de fisioterapia respiratoria. Tampoco se recomienda en los pacientes con NIH y sepsis el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF).

La antibioterapia inhalada (tobramicina o colistina) queda reservada para casos en los que existan GMR y como última línea de tratamiento (como en el caso de NVM debido a enterobacterias gram negativas y *Ps. aeruginosa* multirresistente).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:

A los 3-5 días de inicio del tratamiento con 2 fármacos, se puede pensar en la monoterapia tras asegurarse de la buena evolución clínica y si los resultados microbiológicos no muestran GMR. Un tercer fármaco se debe añadir en caso de sospecha de SARM. Ciclos de tratamiento de 8 días de duración se recomiendan en las guías con buenos resultados, menor uso de antibióticos y menor aparición de GMR.

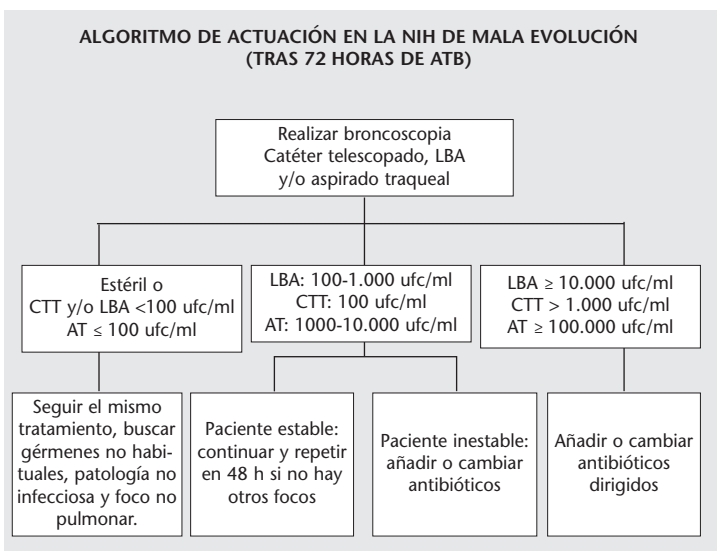
La terapia prolongada aumenta la probabilidad de colonización por GMR y de episodios de neumonía recurrente. A pesar de esto, hay excepciones en las que se debe de prolongar hasta los 14 días: a) neumonía por SARM, b) neumonía por GMR como la *Ps. aeruginosa* (pensar también en *Acinetobacter* y *Klebsiella*), c) pacientes inmunodeprimidos, d) antibioterapia inicial inadecuado, e) pacientes sin mejoría clínica.

La biterapia inicial se recomienda en las guías principales aunque no ha demostrado menor aparición de GMR ni disminución de la mortalidad con respecto a la monoterapia, la posible sinergia entre antibióticos de diferen-

tes familias y el mayor espectro justifica su uso en el tratamiento inicial, aunque a los 3-4 días, si la evolución es buena y la información microbiológica lo permite, se puede completar el tratamiento con monoterapia. La monoterapia se puede dar de elección en NIH de inicio precoz y sin factores de riesgo. (Ver tabla 3).

SEGUIMIENTO

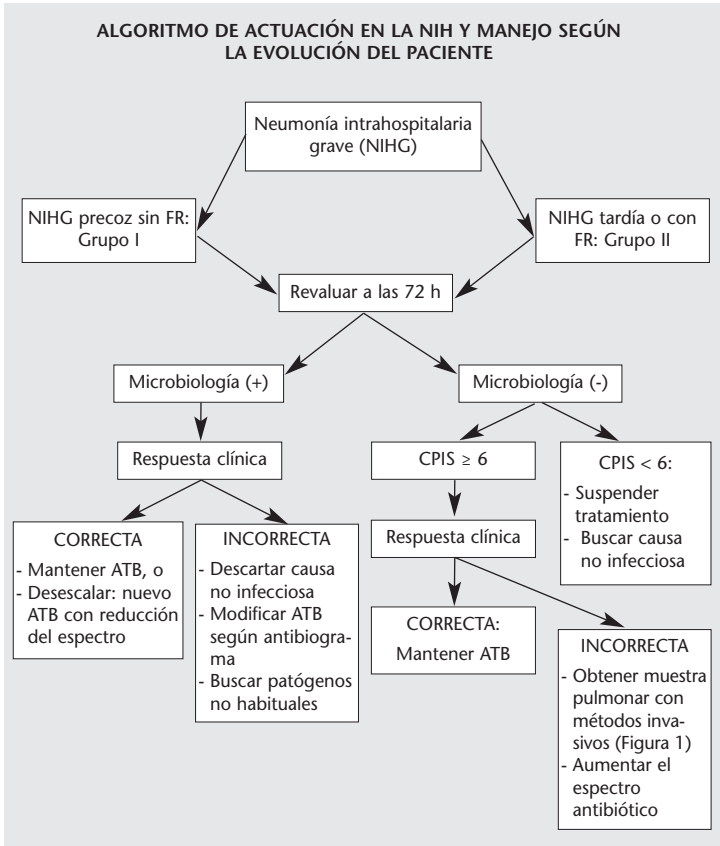
A las 72 horas de inicio del TA se debe realizar una reevaluación mediante el CPIS (≥ 6 nos orienta a continuar la antibioterapia), marcadores serológicos (PCR o la procalcitonina) y resultados microbiológicos. La modificación del tratamiento inicial se debe de realizar en función de los resultados de esta evaluación.



Se debe intentar en la medida de lo posible realizar cultivos cuantitativos de las muestras microbiológicas de origen respiratorio.

La mejoría clínica normalmente suele aparecer entre las 48-72 horas del inicio de la antibioterapia, y durante este periodo no se debe modificar a no ser que el paciente presente un rápido deterioro. Si la evolución es favorable se puede desescalar y pautar antibioterapia de menor espectro según el antibiograma.

Cabe la posibilidad de suspender la antibioterapia en caso de buena evolución, para esto, deben cumplirse los siguientes criterios: 1) Baja probabilidad de diagnóstico de NIH (no claro infiltrado radiológico) y no presentar más de uno de los siguientes: a) temperatura $> 38,3^{\circ}\text{C}$; b) leucocitosis o leucopenia; c) secreciones traqueales purulentas. 2) Resultados microbiológicos de muestras respiratorias negativos. 3) No signos de sepsis.



Si fracasa la antibioterapia inicial, se debe reevaluar buscando posibles patologías no infecciosas (atelectasias, SDRA, TEP, etc), focos infecciosos extrapulmonares, complicaciones de la neumonía (empiema o absceso) o GMR (causa de fracaso en NVM). Hay que realizar de nuevo test diagnósticos de imagen, microbiológicos y serológicos. Algunas factores de riesgo para el fracaso del tratamiento en NVM son la duración de la VM, la edad, la presencia de enfermedad neurológica en el momento de admisión hospitalaria y la no mejoría del cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en el día 3 de tratamiento.

APÉNDICE

Crterios de gravedad de la NIH:

- 1) Ingreso en UCI.
- 2) Insuficiencia respiratoria grave (necesidad de VM o $\text{FiO}_2 > 35\%$ para $\text{SaO}_2 > 90\%$).

- 3) Progresión radiológica, cavitación o afección multilobar.
- 4) Evidencia de sepsis grave con hipotensión o disfunción orgánica (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, necesidad de fármacos vasopresores > 4h, diuresis < 20 ml/h, fallo renal agudo o necesidad de hemodiálisis).

Medidas de prevención de la NIH:

- 1) Evitar intubación y, sobretodo, reintubación (VM no invasiva si es posible). Si es necesaria, vía orotraqueal, al igual que la sonda orogástrica para nutrición o aspiración.
- 2) Minimizar el tiempo de VM invasiva.
- 3) Evitar colonización del circuito del ventilador (utilizar humidificador térmico) y antibioterapia inhalada.
- 4) Aspiración continua de secreciones subglóticas.
- 5) Medidas antirreflujo.
- 6) Realizar descontaminación selectiva del tracto digestivo.
- 7) Evitar transfusiones sanguíneas.
- 8) Evitar hiperglucemia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Torres A, et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Medicine* 2009. 35 (1): 9-29.
2. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005. 171; 388-416.
3. Jordá R, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Archivos de Bronconeumología* 2004. 40(11): 518-33.
4. Masterton R, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008. 62: 5-34.
5. Rotstein C, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 2008. 19(1): 19-53.
6. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; Centers for Disease Control and Prevention (2004). Guidelines for preventing health-care associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Respiratory Care* 49:926-939.
7. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia?. *Journal of the American Medical Association* 2007. 297(14): 1583-93.
8. Porzecanski I, et al. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006. 130(2): 597-604.
9. Kollef M. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important?. *Respiratory Care* 2005. 50(6): 714-24.

9. Manual de tratamiento de las infecciones respiratorias en el paciente inmunodeprimido

A. Trisán Alonso, I. Ali García, C. López García-Gallo,
C. García Fadul, P. Ussetti Gil

INTRODUCCIÓN

Los estados de inmunodepresión se caracterizan por alteraciones en la inmunidad humoral, celular o fagocítica, que condicionan un elevado riesgo de presentar complicaciones infecciosas, enfermedades linfoproliferativas y/o neoplasias.

Los enfermos inmunodeprimidos constituyen un grupo de pacientes cada vez más numeroso que en las últimas décadas ha ido en aumento como consecuencia del empleo de fármacos inmunosupresores, el aumento del número de trasplantes, la aparición de enfermedades que afectan al sistema inmune (VIH)...etc.

La afectación pulmonar se caracteriza por presentar infiltrados pulmonares localizados o difusos, acompañados de fiebre, tos y disnea; constituyendo la primera causa y la más letal de las complicaciones que puedan sufrir estos pacientes.

TABLA 1. Tipos de inmunosupresión con enfermedades y agentes etiológicos asociados

Alteración inmunidad	Enfermedades más comunes	Agentes etiológicos
Déficit de inmunoglobulinas	Mieloma, LLC, LNH, déficit complemento, esplenectomía, hipoglobulinemias	S.pneumoniae, H.influenzae, Bacilos Gram negativos
Déficit de células T	Trasplantes, SIDA, LH, terapia esteroidea	Micobacterias, Hongos, P.jirovecii, Virus, Nocardia, Legionella
Déficit de neutrófilos	Trasplante MO, anemia aplásica, quimioterapia, trastornos mieloproliferativos	Bacilos Gram negativos, Hongos, S.aureus

TABLA 2. Agentes etiológicos en pacientes trasplantados en relación con el tiempo postrasplante.

Primer mes	Entre 1-6 meses	Después de 6 meses
- Bacterias (Bacilos Gram negativos, S.aureus, Legionella) - Hongos (Aspergillus) - Virus (virus respiratorios, Herpes)	- Virus (CMV y EBV) - Hongos (Candida y Aspergillus) - Micobacterias - P. jirovecii - Nocardia	- Bacterias (S.pneumoniae, H.influenzae, Gram negativos) - Virus respiratorios

TABLA 3. Agentes etiológicos más comunes en función del infiltrado radiológico

Focal	Difuso	Nódulos o cavidades
Bacterias/Micobacterias	P. jiroveci	Bacterias/Micobacterias
Nocardia	CMV	Nocardia
Aspergillus	Micobacterias	Aspergillus

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

La variedad de microorganismos causales, la facilidad de diseminación debido a la inmunosupresión y la alta morbimortalidad que presentan estos pacientes, obligan a instaurar un tratamiento empírico precoz en los pacientes inmunodeprimidos con sospecha de neumonía, ya que la alteración del sistema inmune hace que la progresión de la infección sea muy rápida conduciendo a una situación de insuficiencia respiratoria aguda con una mortalidad asociada muy alta.

Una vez aislado el germen causal se iniciará el tratamiento antibiótico específico en función del antibiograma.

La aplicación de forma precoz de VMNI en pacientes inmunodeprimidos con insuficiencia respiratoria aguda disminuye la necesidad de intubación orotraqueal, la incidencia de neumonía nosocomial y mejora el pronóstico de estos pacientes.

INFECCIONES BACTERIANAS

En conjunto, las infecciones bacterianas constituyen la causa más frecuente de infecciones pulmonares en los pacientes inmunodeprimidos.

En las últimas décadas se ha producido un cambio en cuanto al tipo de bacterias causales de la infección, de forma que los Gram positivos se han convertido en los microorganismos que se detectan con mayor frecuencia en las infecciones respiratorias en los pacientes inmunodeprimidos.

A pesar de su prevalencia, las infecciones por Gram positivos no suelen causar infecciones que constituyan un compromiso vital inmediato para el paciente. Sin embargo, las infecciones por bacterias Gram negativas son las que requieren un alta sospecha diagnóstica y un tratamiento empírico lo más precoz posible ya que presentan una elevada tasa de mortalidad.

Los microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son especialmente prevalentes en pacientes con déficit de inmunoglobulinas y en los pacientes infectados por el VIH.

La neumonía por *Legionella* es hasta nueve veces más prevalente en pacientes inmunodeprimidos que en los inmunocompetentes.

Los infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* *meticilin resistentes* (SARM) y por bacilos Gram negativos multirresistentes como *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas maltophilia*, están aumentando progresivamente, probablemente por el uso universal de esquemas de profilaxis antibiótica.

Determinados pacientes inmunodeprimidos como lo son los pacientes oncológicos suelen ser portadores de catéteres venosos de larga duración, presentando un importante número de infecciones relacionadas con los mismos.

En pacientes VIH la neumonía bacteriana suele aparecer antes que otras infecciones definitorias de SIDA ya que el número de CD4 suele estar entre 300-400 cél/mm³.

a) Infecciones por micobacterias atípicas y *Mycobacterium tuberculosis* .

Tienen escasa prevalencia en pacientes con trasplante de órgano sólido, y actualmente se encuentran en disminución en pacientes con VIH.

La estrategia terapéutica se basa en la misma asociación de fármacos que en pacientes inmunocompetentes pero durante un mínimo de 9 meses, y prestando especial atención a la interacción de la rifampicina con determinados fármacos inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus), así como el riesgo elevado que presentan de hepatotoxicidad.

Su tratamiento será discutido de forma más amplia en el siguiente capítulo.

b) Neumonía bacteriana

Presenta una mortalidad de hasta el 60% en estos pacientes, siendo muy frecuente la etiología nosocomial.

El tratamiento empírico inicial recomendado para las neumonías bacterianas en los pacientes inmunodeprimidos debe asociar un betalactámico con actividad antipseudomona (carbapenemes, piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de 3^a y 4^a generación antipseudomona) junto con un aminoglucósido, añadiendo vancomicina, linezolid o teicoplanina si se sospecha *S.aureus*, y claritromicina si se sospecha *Legionella*. La duración del tratamiento será por un mínimo de 15 días.

La infección por *S.pneumoniae* o gérmenes atípicos presentan muy buena respuesta al tratamiento con las nuevas quinolonas.

En cualquier caso, una vez aislado el microorganismo causal se iniciará el tratamiento específico en función del antibiograma.

Además del resto de bacterias que puedan causar neumonías en pacientes no inmunodeprimidos, en los enfermos que tienen alterada la inmunidad, y especialmente la celular, merece la pena destacar la infección por *Nocardia asteroides* . Este género produce betalactamasas hasta en un 90% de cepas, presentando resistencia intrínseca a la metilicina. El tratamiento de elección son las sulfonamidas asociadas o no al trimetropin hasta un año después de la curación, a diferencia de en los pacientes inmunocompetentes en los que el tratamiento es durante 6 meses. En los pacientes inmunodeprimidos también está aceptada la asociación de imipenem más amikacina.

INFECCIONES VÍRICAS

La mayoría de las infecciones pulmonares víricas en pacientes inmunodeprimidos están causadas por virus que no se asocian con enfermedades pulmonares en el sujeto inmunocompetente.

Las infecciones virales pueden causar síndromes febriles agudos, especialmente el virus respiratorio sincitial, adenovirus, virus parainfluenzae y CMV, en pacientes con alteración de la inmunidad celular, sometidos a tratamiento citotóxico o a trasplante. Aunque realmente el 50% se comportan como co-patógenos, y no existe un tratamiento demostrado eficaz.

La infección viral más frecuente en los pacientes inmunodeprimidos es la causada por el Citomegalovirus (CMV), ya que se trata de un virus con una prevalencia del 50-100% en la población adulta, por lo que es frecuente su reactivación si se dan agentes inmunosupresores o si el sistema inmunológico de defensa está alterado debido a una infección por VIH.

La neumonía por CMV presenta una alta mortalidad y además facilita el desarrollo de infecciones secundarias, sobre todo fúngicas, así como el desarrollo de rechazo y síndrome linfoproliferativo postrasplante.

Constituye la infección vírica más frecuente en el paciente trasplantado.

El tratamiento de elección es el Ganciclovir a dosis de 5mg/Kg/12 horas durante 14-21 días, continuando posteriormente con Valganciclovir oral durante tres meses para prevenir recaídas. Durante el tratamiento deben realizarse de forma periódica antigenemias para valorar la respuesta al tratamiento.

El Foscarnet a dosis de 60mg/Kg en 3 dosis/d es el tratamiento alternativo en pacientes que presenten neutropenia o que no respondan al tratamiento con Ganciclovir.

En pacientes con trasplante de médula ósea varios estudios han demostrado la eficacia de asociar gammaglobulina hiperinmune contra CMV (Cytotec®) en días alternos a 2ml/Kg.

Actualmente se ha observado una disminución significativa de la incidencia de la neumonía por CMV debido al tratamiento profiláctico.

INFECCIONES POR PARÁSITOS

La infección por *Toxoplasma gondii* produce fundamentalmente afectación del SNC y neumonías intersticiales. Afecta a pacientes VIH y a pacientes trasplantados cardíacos debido a la posibilidad de transmisión de quistes de *Toxoplasma* en el injerto lo cual no suele ocurrir en otros órganos.

Puede cursar como un síndrome mononucleósico con gran deterioro del estado general y encefalitis.

El tratamiento de la infección aguda es pirimetamina 100-200mg el primer día como dosis de carga y después 25-50mg/d, más sulfadiazina (inicial 75mg/Kg hasta 4gr y después 1gr/6h) con ácido fólico 5-10 mg/d para evitar los efectos mielosupresores de la pirimetamina durante 4-6 semanas. Como terapia alternativa se podría utilizar clindamicina más sulfadiazina.

Especial importancia tiene la infección en pacientes inmunodeprimidos por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P.carinii*), un parásito intracelular que afecta principalmente a pacientes que presentan alteración de la inmunidad celular. En pacientes con trasplante de órgano sólido el riesgo de neumonía por *P.jiroveci* es mayor en los 6 primeros meses postrasplante.

También se presenta en pacientes VIH con CD4 menor de 200 células/mm³.

El tratamiento de elección es el trimetropin a dosis de 15-20mg/Kg/d y sulfametoxazol a dosis de 75-100 mg/Kg/d, durante al menos 21 días. Como terapia alternativa, se usa la pentamidina que se reserva para fracasos terapéuticos o ante efectos adversos del TMP-SMX; o asociación de clindamicina más primaquina o atovaquona.

Se recomienda la administración de esteroides junto con los antibióticos, con el fin de prevenir el deterioro brusco de la función respiratoria que provoca el empleo de los antibióticos (prednisona 40mg/12h durante 1 semana, seguido de 40mg/d otra semana y luego 20mg/d la 3ª semana).

INFECCIONES POR HONGOS

Son las infecciones producidas por estos microorganismos las que han aumentado en mayor número en los últimos años en pacientes inmunodeprimidos, y también las que originan una mayor mortalidad.

Es preciso tener una alta sospecha diagnóstica ya que la instauración rápida del tratamiento es la única posibilidad de controlar la diseminación de la infección.

La terapia antimicrobiana incluirá antifúngicos cuando existan factores de riesgo como neutropenia prolongada o la falta de respuesta al tratamiento empírico inicial o deterioro clínico.

La infección por *Aspergillus* constituye la causa más frecuente de neumonía fúngica en pacientes neutropénicos y en trasplantados de médula ósea.

El tratamiento clásico de elección es la anfotericina B intravenosa a dosis de 1-1.5 mg/Kg/d, aunque en la actualidad se han desarrollado formulaciones lipídicas con menos efectos tóxicos. Entre los fármacos de segunda línea también se encuentran los azoles y las equinocandinas (ver Tabla 4).

La duración del tratamiento dependerá de la localización de la infección, de la causa de inmunosupresión y de la respuesta al tratamiento, siendo establecido como mínimo durante 14 días.

Además del tratamiento farmacológico, la cirugía es una alternativa terapéutica en aquellos pacientes que presenten lesión pulmonar única, hemoptisis o sobreinfección bacteriana.

Otro género de hongos que afecta a pacientes inmunodeprimidos sobretudo VIH negativos es el género *Cándida*, con especial prevalencia en pacientes neutropénicos, alteración de la inmunidad celular, diabetes mellitus, uso de antibióticos de amplio espectro, tratamiento prolongado con esteroides y drogas inmunosupresoras. Produce infección de la herida quirúrgica o candidemia, y muy raramente neumonía.

El tratamiento de elección es la anfotericina B a dosis de 0.7 mg/Kg/d, siendo el fluconazol a dosis de 400mg al día igualmente de eficaz.

Otros hongos como el *Penicillium*, *Mucor* y *Scedosporidium*, recientemente han aumentado su prevalencia en estos pacientes.

TABLA 4. Tratamiento antifúngico de la Aspergillosis

Azoles	Polienos	Equinocandinas
Voriconazol	Anfotericina B	Caspofungina
Dosis inicial:6mg/Kg/12h IV 7d	1-1.5mg/Kg/d	Dosis inicial: 70mg
Mantenimiento:200mg/12h vo		Mantenimiento:50mg/d
Itraconazol	Anfotericina B	Anidulafungina
200mg/d	liposómica	Dosis inicial: 200mg
	3mg/Kg/d	Mantenimiento:100mg/d
Posaconazol		
400mg/12h		

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

En los pacientes inmunodeprimidos debemos intentar reducir la adquisición y colonización por microorganismos provenientes de diversas fuentes

ambientales (agua, alimentos...etc) así como suprimir la flora endógena. Esto se consigue mediante la variación de los hábitos diarios (lavado de manos, procesado de alimentos...etc), inmunización pasiva (vacunas e inmunoglobulinas) y mediante la administración de quimioprofilaxis antibacteriana y antifúngica.

La administración profiláctica de antibióticos es necesaria en los pacientes trasplantados, variando en función de la colonización previa de cada paciente, las muestras obtenidas y el tipo de trasplante realizado.

No existe un tratamiento eficaz contra los virus respiratorios, por lo que la principal estrategia es la prevención mediante la vacunación que deberá ser administrada tanto a los pacientes como a los contactos estrechos.

La profilaxis frente a CMV se realiza con Ganciclovir iv durante tres semanas y posteriormente con Valganciclovir vo. Está indicada en aquellos pacientes con elevado riesgo de infección por CMV como es el caso de los receptores de trasplante CMV negativos que reciben un órgano CMV positivo, y en aquellos que tanto donante como receptor sean CMV positivo.

La profilaxis antifúngica debe realizarse en pacientes con insuficiencia renal, politrasfundidos, con estancias prolongadas en UCI, colonización previa por hongos, tras terapia antibiótica de amplio espectro y en aquellos pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Para ello se puede usar anfotericina nebulizada.

La profilaxis contra el *P. jirovecii* con TMP-SMX por vía oral (dosis 80/160mg cada 12 horas tres veces por semana) o pentamidina en aerosol ha conseguido disminuir significativamente su incidencia en pacientes inmunodeprimidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pulmonary infections in transplantation pathology. Stewart S. Arch Pathol Lab Med. 2007 Aug;131(8):1219-31.
2. The Quick and the Dead. The importance of rapid evaluation of infiltrates in the immunocompromised patient. Shorr AF, Kollef MH. Chest 2002; 122: 9-12.
3. Infections relevant to lung transplantation. Remund KF, Best M, Egan JJ. Proc Am Thorac Soc. 2009 Jan 15;6(1):94-100.
4. Fungal infections in lung transplant recipients. Silveira FP, Husain S. Curr Opin Pulm Med. 2008 May;14(3):211-8.
5. New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections. Richardson MD, Kokki MH. Ann Med 1999 Oct ;31(5): 327-35
6. Diagnosis of respiratory viruses in cancer and transplant patients. Englund JA, Whimbey E, Atmar RL. Curr Clin Top Infect Dis 1999; 19: 30-59.
7. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. Sia IG, Patel R. Clin Microbiol Rev 2000 Jan; 13 (1): 83-121
8. Pneumocystis pneumonia. D'Avignon LC, Schofield CM, Hospenthal DR. Semin Respir Crit Care Med. 2008 Apr;29(2):132-40.
9. Pneumocystis pneumonia in patients with immunosuppression other than HIV infection. Adler D, Chenivresse C, Similowski T, Soccal PM. Rev Med Suisse. 2008 Nov 19;4(180):2525-6, 2528-30..
10. Antimicrobial prophylaxis in adults. Osmon DR. Mayo Clin Proc 2000 Jan; 75 (1): 98-109.

10. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa y micobacterias atípicas

D. Romero Ribate, D. Feliz Rodríguez,
C. Villasante Fernández-Montes, S. Díaz Lobato

1. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa

La identificación y tratamiento precoz de la enfermedad tuberculosa es una pieza fundamental en la interrupción de la cadena epidemiológica de transmisión, así como el arma más eficaz de la que disponemos para conseguir la curación de los pacientes¹.

Se trata de un tratamiento farmacológico complejo y pesado. La mayoría de los pacientes lo realizan de manera adecuada en nuestro entorno, pero debemos ser capaces de identificar a los posibles "malos cumplidores", con el objeto de evitar la transmisión de la enfermedad y la aparición de resistencias.

PECULIARIDADES DEL BACILO TUBERCULOSO, BASES MICROBIOLÓGICAS DE LA TERAPIA:

- **Mutaciones cromosómicas**, que se producen de manera espontánea e irreversible. Son la razón por la que utilizamos varios fármacos, ya que la tasa de mutaciones necesaria para la creación de resistencias es el resultado de la multiplicación de las de cada fármaco por separado.

- **Fenómeno de caída y elevación**, consiste en que la mutación natural se produce a partir de una población bacilar de 10^8 . Si empleamos un sólo fármaco en la terapia, destruiremos los bacilos sensibles, disminuyendo la carga bacilar, pero seleccionaremos los resistentes, que se multiplicarán posteriormente. Si tratamos a éstos de nuevo con una sola droga, se repetirá el proceso, de modo que crearemos poblaciones multirresistentes².

- **Poblaciones bacilares**, debido a que existen bacilos con diferentes características, que responden de manera diferente a los fármacos.

- 1- Población A: multiplicación rápida. Extracelulares. Elevada capacidad para mutar. Responsables de posibles fracasos terapéuticos.
- 2- Población B: crecimiento lento. Intramacrófagos. Capacidad de recidiva.
- 3- Población C: crecimiento intermitente. Extracelulares, en el caseum. Capacidad de recidiva.
- 4- Población D: bacilos en latencia. Refractarios a fármacos. Controlados por las defensas del huésped.

FÁRMACOS EMPLEADOS EN LA TERAPIA ANTITUBERCULOSA:

Existen dos tipos, los de elección o de "primera línea"(Tabla 1), y aquellos denominados de "segunda línea"(Tabla 2) que se emplean en situaciones especiales³.

TABLA 1. Dosificación de los fármacos de primera línea (adultos y niños)

Fármaco	Ritmo de administración	Diaria	Bisemanal
Rifampicina		10 mg/kg* (máximo: 900 mg)	10 mg/kg (máximo: 900 mg)
Isoniazida		5-10 mg/kg (máximo: 450 mg)	15 mg/kg (máximo: 900 mg)
Pirazinamida		30 mg/kg (máximo: 2.500 mg)	60 mg/kg máximo: 3.500 mg)
Etambutol		25 mg/kg**	50 mg/kg
Estreptomicina		15 mg/kg*** (máximo: 1.000 mg)	20-25 mg/kg*** (máximo: 1.000 mg)

* En pacientes con menos de 40 kg de peso ideal, máximo 450 mg; en los de más de 80 kg de peso ideal, máximo 900 mg.

** 25 mg/kg los dos primeros meses, y en adelante 15 mg/kg.

*** Pacientes con menos de 50 kg de peso o edad superior a 50 años: máximo 750 mg.

En las meningitis tuberculosas y los tuberculomas cerebrales, las dosis serán: 10 mg/kg/día de isoniazida, 15 mg/kg/día de rifampicina y 35 mg/kg/día de pirazinamida.

TABLA 2. Dosificación de fármacos de segunda línea.

Fármaco	Dosis diaria
Protionamida	15 mg/kg/día (máximo: 1.000 mg)
Cicloserina	15 mg/kg/día (máximo: 1.000 mg)
Capreomicina	15 mg/kg/día (máximo: 1.000 mg)
Ofloxazino	400 mg/12 horas
Moxifloxacino	400mg/24horas
Ciprofloxacino	750 mg/12 horas
Clofazimina	200-300 mg/día
Kanamicina	15mg/kg (máximo1000mg)

PAUTAS DE TRATAMIENTO:

El tratamiento ideal sería aquel que reuniera los siguientes requisitos:

- Alto poder bactericida
- Alto poder esterilizante
- Bajo número de recidivas
- Bajo coste
- Buena aceptación y tolerancia

Los límites de eficacia para el régimen terapéutico en países con cifras de resistencia primaria menor del 5%, deben ser superiores al 97% a los 5 años. La pauta que reúne casi todos los requisitos para ser adoptado es el de 6 meses de duración: Dos meses con Rifampicina, Isoniacida y Pirazinamida; seguidos de cuatro meses con Isoniacida y Rifampicina (2 HRZ/ 4 HR).

Durante la primera fase de dos meses o de inducción, este esquema es capaz de negativizar más del 80% de los cultivos.

Cabe destacar la cada vez más creciente posibilidad de la existencia de cepas con alta tasa de resistencia primaria, sobre todo en población inmigrante. En este caso debemos comenzar el tratamiento añadiendo Etambutol durante los dos primeros meses (2HRZE/ 4HR).

Existen otras situaciones especiales en las que sería necesaria una pauta diferente que se resumen en la tabla 3:

TABLA 3. Esquemas terapéuticos recomendados.

Caso nuevo con cultivo positivo	2HRZ/ 4HR
Enfermos procedentes de zonas con más de 5% de resistencias primarias:	
-confirmada resistencia a H	2HRZE/ 7-10RE
-no confirmada resistencia a H	2HRZE/ 4HR
Gota, Hepatopatía, Embarazo	2HRE/ 7HR
Resistencia o intolerancia a H	2RZE/ 7RE
Resistencia o intolerancia a R	2HZE(S)/ 16HE
Resistencia o intolerancia a P	2HRE/ 7HR
VIH/SIDA	2HRZ/4-7 HR
Fracaso, recidiva, retratamiento, multiresistencia	Consultar con unidades especializadas

El tratamiento con corticoides como terapia adyudante está indicado en las circunstancias siguientes:

- Meningitis con focalidad (estadíos II y III).
- Insuficiencia respiratoria aguda por tuberculosis diseminada.
- Reacciones de iatrogenia e hipersensibilidad cutánea debido al tratamiento.
- Pacientes muy tóxicos y con muy mal estado general.

TOXICIDAD DE LOS TUBERCULOSTÁTICOS:

La toxicidad provocada por los diferente fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis es un hallazgo relativamente frecuente, que en la mayoría de las ocasiones no precisa de tratamiento. En algunos casos se producen reacciones más graves que obligan a la retirada del fármaco y a tomar medidas encaminadas a reducir el daño provocado⁴.

- Toxicidad cutánea:

Se produce al inicio del tratamiento. Las más frecuentes son reacciones exantemáticas y urticariformes leves. Pueden precisar antihistamínicos y/o soluciones tópicas. En raras ocasiones se pueden producir reacciones de hipersensibilidad generalizada, que pueden llegar a provocar un shock anafiláctico.

- Intolerancia digestiva:

Generalmente es temporal y leve, pudiendo tratarse con protectores gástricos. En ciertas ocasiones es más grave y puede obligar a ingresar al

paciente para la administración endovenosa de los fármacos, para paulatinamente ir administrándolos vía oral. Los más frecuentemente implicados son R, H, Z y Pt.

- Toxicidad hepática:

Se trata del efecto adverso más frecuente y con mayor riesgo y se asocia sobre todo a H, R, Z y Pt.

Su frecuencia y gravedad aumenta con la edad y en los retratamientos.

Se considera toxicidad leve aquella en la que no existe clínica y en la analítica existe tan sólo un aumento moderado de las pruebas hepáticas (menos de cinco veces las transaminasas y menos de tres veces la fosfatasa alcalina). En tal caso deberemos realizar una monitorización más estrecha de la función hepática del paciente, sin ser necesario suspender el tratamiento.

En caso de tratarse de una toxicidad severa, debemos retirar la medicación durante una semana o sustituirla por los tres fármacos menos hepatotóxicos (E, S, Cs) y repetir la analítica. En caso de mejoría, reintroduciremos los fármacos de primera línea de forma paulatina. En caso de presentar un patrón de colestasis (predominio de elevación de FA y/o bilirrubina), lo más probable es que se trate de toxicidad causada por R, que sustituiremos por E o S, y prolongaremos el tratamiento hasta los 18 meses.

Si el predominio es de citolisis (aumento de transaminasas sobre todo), el fármaco responsable podría ser H, Z o ambos. Se administraría en este caso R, E y S, si se está en fase inicial, o E y S si se tratara de la fase de continuación, con la consiguiente prolongación del tratamiento.

- Otras toxicidades:

Las principales toxicidades de los fármacos antituberculosos quedan resumidas en la tabla 4.

Cabe destacar la necesidad de controles oftalmológicos cada dos meses en caso de utilizar E, por el riesgo de neuritis óptica.

La pirazinamida provoca un aumento de las cifras de ácido úrico, siendo un indicador del cumplimiento terapéutico.

En caso de utilizar aminoglicósidos, deberemos hacerlo con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad renal o alteración auditiva/ vestibular debido a su potencial toxicidad a ese nivel.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

En los pacientes que siguen tratamiento de la enfermedad realizaremos controles periódicos con el objeto de comprobar la eficacia de la medicación, asegurarnos y estimular el correcto cumplimiento del tratamiento y descubrir precozmente la aparición de toxicidad de los fármacos.

Es importante en este apartado, identificar a los probables malos cumplidores del tratamiento (por patología psiquiátrica o situación social, por ejemplo). En este caso deberíamos asegurar el cumplimiento del mismo mediante la aplicación de tratamiento directamente observado.

Los controles del tratamiento tuberculoso se exponen en la tabla 5.

TABLA 4. Principales reacciones adversas a fármacos antituberculosos

Fármaco	Reacción adversa
Isoniazida	Hepatitis, polineuritis y otros trastornos neurológicos, erupciones cutáneas, artralgias
Rifampicina	Náuseas, vómitos, diarrea, migraña, elevación transitoria, de transaminasas y bilirrubina, erupciones cutáneas, síndrome seudogripal, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, hemólisis, colestasis
Pirazinamida	Hepatitis, erupciones cutáneas, artralgias, podagra, hiperuricemia
Etambutol	Neuritis retrobulbar
Protionamida	Gastritis, salivación excesiva, sabor metálico en la boca, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hepatitis, erupciones cutáneas, estomatitis, fotosensibilidad, acné, ginecomastia, impotencia, polineuritis, artralgias
Cicloserina	Convulsiones, migraña, insomnio, depresión, ansiedad, psicosis, tendencias suicidas
Estreptomicina, capreomicina, kanamicina	Toxicidad vestibular y auditiva, nefrotoxicidad, parestesias peribucales, erupciones cutáneas
Tiocetazona	Erupciones cutáneas, pénfigo, náuseas, vómitos, diarrea, hepatitis, depresión médula ósea, trombocitopenia, agranulocitosis, ataxia, vértigo, acúfenos
Ciprofloxacino, ofloxacino	Náuseas, vómitos, diarrea, insomnio, migraña, erupciones cutáneas
Clofazimina	Pigmentación oscura en la piel, íleo paralítico, infartos esplénicos, hemorragias gastrointestinales

TABLA 5. Controles del tratamiento.

Inicio	Rx tórax, analítica, microbiología, contactos
15-30 días	analítica, información, adhesión al tto
Segundo mes	analítica, microbiología, información, adhesión al tto
Cuarto mes	microbiología, información, adhesión al tto
Sexto-noveno mes	Rx tórax, valorar alta
Noveno-duodécimo mes	valoración individual

RETRATAMIENTO:

Se pueden plantear tres situaciones en las que es necesario tratar de nuevo la enfermedad

- Recidiva. Reparición del cuadro clínico y cultivos positivos (más de uno). Puede ser temprana (antes de dos años) o tardía. Si cumplió de modo correcto el anterior tratamiento, se repetirá de nuevo durante un mínimo de 9 meses. Si el cumplimiento no fue adecuado, se planteará un retratamiento.
- Fracaso terapéutico. Dos cultivos positivos a partir del cuarto mes de terapia o tras una negativización temporal. Exige un retratamiento.
- Abandono del tratamiento. Se considera cuando el paciente deja de tomar la medicación durante más de un mes. Si es total, se considera

como una recidiva. En caso de ser parcial, se trataría del mismo modo que un fracaso terapéutico.

En el retratamiento debemos incluir las siguientes premisas:

- La resistencia adquirida es definitiva e irreversible
- Se debe realizar una anamnesis concienzuda en espera de las sensibilidades del cultivo
- Utilizaremos un mínimo de tres fármacos no utilizados o sin posibles resistencias
- Nunca asociar un solo fármaco a una pauta ineficaz
- Tratar de incluir un aminoglicósido dentro de la nueva pauta
- Tras la negativización del esputo, debemos mantener el tratamiento un mínimo de 12 a 24 meses
- Debe ser realizado por profesionales expertos, con una estrecha supervisión del caso.

TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Se considera en aquellos pacientes con resistencia al menos a R e H. Debe ser tratada de manera individualizada en función de las sensibilidades que presente en el cultivo. Generalmente supone un problema serio a la hora de establecer el tratamiento, debido a que en muchos casos nos vemos obligados a utilizar fármacos de segunda línea, que tienen una eficacia menor. Debe ser llevado a cabo por unidades especializadas⁵.

2. Enfermedad pulmonar debido a micobacterias no tuberculosa (MNT).

El tratamiento de la enfermedad depende de la especie de que se trate, la forma y extensión, y la condición general del paciente⁶ (Tabla 6). Las recomendaciones se hacen en base a los pocos casos reportados, por eso la duración del tratamiento para la mayoría de las MNT se basan en las recomendaciones para las especies mas frecuentes, como MAC y *M. kansasii* (12 meses con cultivo de esputo negativo). Susceptibilidad in Vitro no se correlaciona bien con la respuesta clínica. No se recomienda tratamiento empírico para la sospecha de la enfermedad⁸. La disponibilidad de los nuevos macrólidos/azólidos han cambiado la situación de hace algunos años, pero en términos relativos, sigue siendo cierto que algunas MNT son relativamente sencillas en su tratamiento mientras otras son muy difíciles de curar¹. Tasas de fracaso son demasiadas altas y la recaída puede producirse aun después de la terapia aparentemente con éxito. Además, los regimenes son difíciles de cumplir a causa de su larga duración, efectos adversos e interacciones farmacológicas⁹. La medicación debería preferiblemente ser tomada vía oral todos juntos en la mañana¹⁰.

Complejo *Mycobacterium avium* (MAC)

Tratamiento farmacológico de MAC (*M. avium*, *M. intracellulare*)

Los pacientes han sido tratados con antimicobacterianos desde 1950s¹¹. El régimen terapéutico optimo aun no se ha establecido⁸. Los macrólidos se han convertido en el pilar del tratamiento (Tabla 7). Actualmente, se puede

suponer que las cepas sin tratamiento previo son susceptibles a macrólidos⁶. Los macrólidos nunca deben usarse en monoterapia. El éxito de la respuesta debe ser documentado por los cultivos de esputo negativos. La terapia intermitente (tres veces por semana) ofrece las ventajas potenciales de menor gastos y menos efectos secundarios⁸. Es preferible hacer terapia diaria en enfermedad extendida, retratamiento, y pacientes con EPOC⁶.

TABLA 6. Especies principales de MNT y forma características de la enfermedad.

Especie	Características de la enfermedad*		
	Cutánea	Pulmonar	Diseminada
MNT de crecimiento lento,			
M. avium	----	++	+++
M. intracellulare	----	+++	+
M. kansasii	----	+++	++
MNT de crecimiento rápido,			
M. abscessus	++	+	----
M. chelonae	++	+	----
M. fortuitu,m	++	+	----

*Los síntomas denotan la prevalencia relativa de la especie entre las infecciones por MNT, y el perfil de enfermedad: +++, muy común; ++, común; +, notificada pero poco común; ----, rara o no notificada

MNT = Micobacteria No Tuberculosa. Adaptada de⁷

TABLA 7. TERAPIA INICIAL PARA MAC: recomendaciones según el estado de la enfermedad y / o gravedad.

	Enfermedad nodular/ bronquiectasia	Enfermedad Cavitaria	Enfermedad avanzada (severa) o tratada previamente
Macrólidos	Claritromicina 1.000 mg TVS o azitromicina 500-600 mg TVS	Claritromicina 500*- 1.000 mg/d o azitromicina 250-300 mg/d	Claritromicina 500*- 1.000 mg/d o azitromicina 250-300 mg/d
Etambutol	25 mg/kg TVS	15 mg/kg/d	15 mg/kg/d
Rifamicinas	Rifampicina 600 mg TVS	Rifampicina 450*-600 mg/d	Rifabutina 150*-300 mg/d o rifampicina 450*-600 mg/d
Aminoglucósidos iv	Ninguno	Estreptomina o amikacina o ninguno	Estreptomina o amikacina** 25 mg/kg TVS

*Dosis menor en < 50 kg de peso. **La dosis dependerá de edad, peso y función renal del paciente
MAC = Complejo Mycobacterium avium; TVS = tres veces por semana; iv = intravenoso. Adaptada de⁸

Tratamiento de MAC resistentes a macrólidos

Régimen con cuatro medicamentos de isoniazida (300 mg/d), rifampicina (600 mg/d), y etambutol (25 mg/kg/d los dos primeros meses, después 15 mg/kg/d) con estreptomina/amikacina los 3-6 primeros meses^{8,6}.

Fracaso del tratamiento

Pacientes que no han tenido respuesta (microbiológica, clínica o radiológica) después de 6 meses de tratamiento adecuado o logrado la conver-

sión de los cultivos de esputo negativos para BAAR después de 12 meses de tratamiento adecuado⁸.

Tratamiento en pacientes mayores

La decisión de iniciar la terapia, puede ser extremadamente difícil. Los efectos-beneficios son inciertos, y hay considerables efectos adversos asociados¹². En general, los regimenes mejor tolerados son los que contienen rifampicina y de forma intermitente¹³.

Efectos secundarios/toxicidad farmacológica y vigilancia

El tratamiento farmacológico involucra múltiples medicamentos, por lo tanto, el riesgo de reacciones adversas y/o toxicidad es relativamente alto⁸ (Tabla 8).

TABLA 8. Los efectos secundarios comunes y la toxicidad de los fármacos más utilizados para el tratamiento o profilaxis de MNT

Medicamento	Efectos secundarios principales / toxicidad	Procedimientos de vigilancia*
Isoniazida	Hipersensibilidad (fiebre, erupción cutánea) Hepatitis/Elevación enzimas hepáticas	Bilirrubina/ Determinación periódica de ALT o AST**
Etambutol	Neuritis óptica	Suspender de inmediato las drogas con la pérdida visual subjetiva, evaluación oftalmología con test de Ishihara
Rifamicinas	Tinción naranja de las secreciones y la orina Molestias gastrointestinales Hipersensibilidad Hepatitis Aumento del metabolismo hepático de numerosos agentes (anti-conceptivos, ketoconazol, quinidina, prednisona oral hipoglucemiantes, digitálicos, metadona, warfarina, claritromicina, inhibidores de la proteasa) Sd. pseudogripal Trombocitopenia Fallo renal agudo	Bilirrubina Determinación periódica de ALT o AST*** Estado clínico y nivel serico apropiado Hemograma Urea/creatinina
Aminoglucósidos	Vestibular / auditiva (mareo, vértigo, ataxia, tinnitus, pérdida de la audición)	Función vestibular, audiometría
Macrólidos****	Molestias gastrointestinales Disminución de la audición Hepatitis Inhibió el metabolismo hepático de varios agentes, incluidos rifabutina, algunos inhibidores de la proteasa	Determinación periódica de FA, AST y ALT** Estado clínico y nivel serico apropiado

*Siempre valorar síntomas clínicos del paciente. **Especialmente los 3 primeros meses del tratamiento. ***Basada en los síntomas. ****Claritromicina sólo. ALT = Alanina Aminotransferasa; AST = Aspartato Aminotransferasa; FA = Fosfatasa Alcalina. Adaptada de^{8,14}

Prevención en pacientes VIH

Se debe iniciar cuando el recuento de linfocitos T-CD4 es <50 cel/ l. Se podría suspender en pacientes que tengan respuesta al tratamiento HAART y sus niveles sean >100 cel/ l por mas de tres meses^{15,16} (Tabla 9).

TABLA 9. Regímenes PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE MAC diseminado en pacientes infectados por el VIH.

Preferente	Alternativo
Tratamiento*	
Claritromicina 500 mg dos veces al día	Azitromicina 500 mg al día
Etambutol 15 mg/kg al día	Etambutol 15 mg/kg al día
+/- Rifabutina** 300 mg al día	Rifabutina** 300-450 mg al día
Prevención***	
Azitromicina 1.200 mg por semana	Claritromicina 500 mg dos veces al día o Rifabutina** 300 mg al día

*La vía de administración es oral (en el tratamiento y prevención). **La dosis puede necesitar ser modificada por posible interacción farmacológica. ***Para inicio/suspensión ver el texto. **Adaptada de**⁸

Controversias y asuntos no resueltos/no claros

No ha habido ensayos comparativos entre claritromicina y azitromicina. Aunque frecuentemente utilizados en estudios, no hay ninguna ventaja de los medicamentos inyectables (aminoglucósidos) a inicios de los regímenes. No ha habido estudios de evaluación de dos frente a tres regímenes de medicamentos⁸.

M. kansasii

Rifampicina es el más eficaz de los medicamentos¹⁷. Se recomienda régimen diario con rifampicina 10 mg/kg/d (máximo 600 mg), 15 mg/kg/d etambutol, isoniazida 5 mg/kg/d (máximo 300 mg) y piridoxina (50 mg/d). Para las MNT resistentes a rifampicina, considerar isoniazida, etambutol, y uno o dos de los siguientes (sulfametoxazol, amikacina/estreptomicina, macrólidos, quinolonas) o un régimen basado en macrólido/quinolona⁸.

Micobacterias de rápido crecimiento (RGM)

Estos no responden a los medicamentos antituberculosos "estándar", por lo que no deben de ser usados⁶.

M. abscessus

Probablemente es el mas difícil de tratar con medicamentos, porque la enfermedad frecuentemente es lentamente progresiva, siendo la observación adecuada en algunos casos⁶; tiene resistencia a múltiples fármacos¹⁸. En la actualidad, no hay ningún régimen fiable para producir la cura. La única terapia curativa predecible para enfermedad limitada (focal) es resección quirúrgica combinada con quimioterapia múltiple¹⁹.

M. chelonae

Es muy resistente a antibióticos⁹. El tratamiento óptimo es desconocido. Un régimen de claritromicina con un segundo agente (sobre la base de susceptibilidad in Vitro) podría tener éxito⁸.

M. fortuitum

Es susceptible a una amplia gama de antibióticos⁹. La elección óptima de los medicamentos es desconocida, y podría ser dictada por la tolerancia del paciente, sin embargo, cualquier combinación de dos fármacos sobre la base de susceptibilidad in Vitro deben ser un éxito⁸.

Pacientes con Fibrosis Quística

Los criterios de tratamiento son los mismos, aunque puede ser más difícil de aplicar por la enfermedad subyacente y las infecciones concomitantes⁸.

Pacientes Trasplantados

Es relativamente frecuente después del trasplante, y puede ser una causa no reconocida de disfunción del injerto, la cual puede ser permanente. El uso de rifampicina aumentó el riesgo de rechazo de aloinjertos, debido al desarrollo de niveles subterapéuticos de ciclosporina y prednisona²⁰.

Consideraciones de La SEPAR

Recomiendan cada régimen terapéutico según el grado de afectación (sobre todo para las especies de difícil tratamiento); siendo el grado 1, aislamiento casual; y el grado 5, micobacteriosis rápidamente progresiva¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-662
2. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2002; 38: 441-451
3. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and Management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. 1998 Thorax 1998;53:536-548
4. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. 2008.
5. Proceder. Procedimientos en enfermedades respiratorias: tuberculosis. José Gallardo Carrasco y Jesús Redondo Sánchez. 2008. Ars XXI editorial.
6. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest 2008; 133:243-251
7. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison. Principios de medicina interna, 17ª ed., México, D. F. (México): McGraw-Hill Interamericana Editores S. A.; 2009: vol. 1:1027-1032
8. American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:367-416
9. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. Chest 2006; 129:1653-1672

10. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: joint tuberculosis committee guidelines 1999. *Thorax* 2000; 55:210-218
11. Crow HE, King CT, Smith CE, et al. A limited clinical, pathologic, and epidemiologic study of patients with pulmonary lesions associated with atypical acid-fast bacilli in the sputum. *Am Rev Respir Dis* 1957; 75:199-222
12. Schluger NW. Tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections in older adults. *Clin Chest Med* 2007; 28(4):773-784
13. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of mycobacterium avium complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995; 21(3):594-8
14. Martin P, Ramos G, Sanchis J. *Medicina respiratoria*. Sociedad española de neumología y cirugía torácica, 2ª ed., Madrid, (España): Aula Medica Ediciones; 2006:899-923
15. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:1-52
16. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L, Zeh D, Gallagher B, Mannheimer SB, et al. Discontinuation of prophylaxis against mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2000; 342:1085-1092
17. Griffith DE. Management of disease due to mycobacterium kansasii. *Clin Chest Med* 2002; 23:613-621
18. Herdman AV, Steele JC Jr. The new mycobacterial species-emerging or newly distinguished pathogens. *Clin Lab Med* 2004; 24:651-690
19. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an análisis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1271
20. Malouf MA, Glanville AR. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1611-1616.

11. Micobacterias ambientales

B. Morales Chacón, M. A. Nieto Barbero,
E.J. Gómez de Terreros Sánchez, J. L. Álvarez-Sala Walther

INTRODUCCIÓN

Los primeros cuadros clínicos producidos por micobacterias ambientales (MA) se describieron en 1950 y durante mucho tiempo se consideraron como ocasionales. Sin embargo, en los últimos años estas infecciones han pasado a ser relativamente frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]⁴, receptores de trasplantes, etc.) y, en general, en los individuos con enfermedades debilitantes, como las neoplasias, cuya supervivencia es ahora mayor. Los estudios recientes realizados en los pacientes inmunocompetentes destacan la asociación entre las bronquiectasias y la enfermedad pulmonar nodular producida por MA (en especial por *Mycobacterium avium complex*), con un tipo constitucional específico: mujeres posmenopáusicas con un *pectus excavatum*, una escoliosis y un prolapso de la válvula mitral.

La complejidad de este capítulo reside en la falta de acuerdo en la denominación global de este grupo de micobacterias, en el continuo descubrimiento de nuevas especies con diverso grado de patogenicidad, en las dificultades diagnósticas, ya que la identificación de una especie de MA en una muestra clínica puede representar una infección verdadera, una colonización o una contaminación de origen ambiental, y, por último, en la incertidumbre de los tratamientos, tanto en cuanto a los medicamentos a utilizar como en lo que se refiere a la duración de la pauta terapéutica. No se ha podido demostrar que las MA se transmitan de persona a persona. Para el ser humano, casi todas las especies de MA son menos virulentas que *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, pueden producir una enfermedad pulmonar, ganglionar o diseminada y, aunque son capaces de afectar a otros órganos, como los tejidos blandos, los huesos y el aparato genitourinario, en este capítulo sólo se hace mención a las infecciones respiratorias.

CONCEPTO Y DEFINICIÓN

Al conjunto de especies del género *Mycobacterium* distintas del grupo de *M. tuberculosis* y *M. leprae*, se le ha denominado de diversas formas: micobacterias atípicas, micobacterias no tuberculosas (NTM), micobacterias diferentes de las tuberculosas ("micobacteria other than tuberculosis" o MOT), micobacterias oportunistas ó micobacterias ambientales³. No hay acuerdo en la denominación, que depende de la opinión de cada autor o sociedad científica. El grupo TIR ("Tuberculosis e Infecciones Respiratorias") de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) aboga por la denominación binomial de forma sistemática y preferente (género y especie de la micobacteria), y por el término "micobacterias ambientales" (MA) para la denominación global del grupo¹⁰.

Las MA poseen una pared de triple capa, hidrófoba y cérea, que las hace extraordinariamente resistentes a los factores físicos y a los agentes químicos (incluidos los desinfectantes, como el cloro en las concentraciones usuales en el agua potable). Aprovechan innumerables fuentes de carbono y nitrógeno y sobreviven en entornos escasos en nutrientes. Se encuentran ampliamente distribuidas en el medio ambiente y pueden aislarse en el agua y sus sistemas de conducción, en el suelo, en los animales domésticos y salvajes, en la leche y otros alimentos, y en el material quirúrgico. Muestras de tierra y agua natural obtenidas de casi todas las regiones del planeta contienen innumerables especies de MA, con una mayor incidencia en los climas cálidos.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

El género *Mycobacterium* incluye microorganismos parásitos obligados (la mayoría), saprofitos y oportunistas. Son bacilos delgados de forma recta o ligeramente curvada, aeróbicos, inmóviles, no formadores de esporas, difíciles de teñir con la tinción de Gram, aunque se consideran grampositivos. Resisten la decoloración en las tinciones con ácido-alcohol (BAAR: bacilo ácido-alcohol resistente) y mantienen el primer colorante, como la carbolfucsina (tinciones de Ziehl-Neelsen y Kinyoun) o los fluorocromos (auramina-rodamina).

Actualmente se conocen más de 125 especies y éstas aumentan a medida que los medios de identificación mejoran. Sólo un número limitado de ellas producen enfermedad, con mayor o menor incidencia según las diversas áreas geográficas. Los principales patógenos que causan una afectación pulmonar son *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. avium complex*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. celatum*, *M. asiaticum* y *M. szulgai*. En cuanto a *M. gordonae*, es una MA que se detecta muy frecuentemente como un contaminante y que muy rara vez es un verdadero patógeno. Autores españoles han aislado y descrito 4 especies entre las nuevas MA: *M. gadium*, *M. alvei*, *M. brumae* y *M. mageritense*.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los estudios de prevalencia e incidencia tienen limitaciones, al no ser éstas enfermedades de declaración obligatoria. Las series más amplias están basadas en trabajos realizados en Estados Unidos, con una incidencia global de 1,78 casos/100.000 habitantes, si bien ésta es mayor en las zonas urbanas y en los varones en torno a la sexta década de la vida. Destacan como principales patógenos aislados *M. avium*, *M. kansasii* y *M. fortuitum*. Respecto a España, desde 1976 a 1996 el número de MA aisladas ha ido aumentando paulatinamente, con un fuerte incremento en 1991. Cabe destacar que el 56% de todos los aislamientos de MA de 26 laboratorios correspondía a los últimos 4 años del estudio, entre 1993 y 1996. Las 6 especies más frecuentes fueron *M. gordonae* (20,5%), *M. xenopi* (19,4%), *M. avium complex* (19,1%), *M. fortuitum* (10,5%), *M. kansasii* (6%) y *M. chelonae* (5,5%)⁸. En otro estudio español, con 88 pacientes diagnosticados de enfermedades causadas por MA entre 1989 y 1997, *M. kansasii* fue la MA de mayor prevalencia (54%), seguido por *M. avium complex* (40%). Sin embargo, en los pacientes con una infección por el VIH predominó *M. avium complex* (61%) y en los individuos VIH negativos *M. kansasii* (76%)⁹.

Se observa una disparidad entre las especies que producen con más frecuencia enfermedad y las especies que se suelen aislar en el laboratorio. Al igual que en otros países existen variaciones geográficas en la distribución de las MA en las diferentes regiones de España. Los mecanismos de transmisión suelen ser respiratorios (inhalación de aerosoles procedentes del agua natural o de los sistemas de abastecimiento, que incluso han originado brotes nosocomiales), digestivos (a través de la vía digestiva se puede desarrollar una infección diseminada, incluida una pulmonar) o por inoculación directa en el caso de la piel. Las micobacterias se ingieren por los macrófagos del huésped y sobreviven dentro de ellos hasta reproducirse y originar la infección sintomática.

Las manifestaciones histopatológicas en los individuos inmunocompetentes derivan de las respuestas inmunitarias de tipo celular: la proliferación de los linfocitos T CD4 positivos, la elaboración de interferón gamma (IFN-gamma) e interleucina 12 y la formación de granulomas. Las deficiencias de estos factores debidas a enfermedades hereditarias o a una infección por el VIH se asocian a una infección diseminada por MA. Otros factores predisponentes son las enfermedades pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las bronquiectasias, la fibrosis quística, la neuroconiosis, la tuberculosis y la proteinosis alveolar pulmonar, y los trastornos de la motilidad esofágica. Recientes estudios asocian la infección, sobre todo por *M. avium complex*, con mujeres de mediana edad con un fenotipo característico: altas, delgadas, con un *pectus excavatum*, una escoliosis y un prolapso de la válvula mitral⁷. Otros estudios relacionan a los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (infliximab, etanercept y adalimumab) con el desarrollo de infecciones por MA, así como de otras infecciones tuberculosas y fúngicas. Se desconoce si existe un período de latencia tras la infección (perfil característico de *M. tuberculosis*). Este grupo de micobacterias tiene poca contagiosidad entre personas, incluso si la baciloscopia es positiva, tal como se ha demostrado mediante estudios con ADN y serológicos y con pruebas cutáneas. Esto tiene implicaciones prácticas, pues en el caso de que se haya diagnosticado a un paciente de tuberculosis, si posteriormente se demuestra una MA, se deben suspender tanto el estudio de contactos como el tratamiento de la infección tuberculosa latente si ya se ha iniciado⁵.

La infección asintomática por MA en un sujeto sano puede inducir una reacción inmunitaria beneficiosa. Las personas con reactividad a los antígenos de MA en las cutirreacciones (como ocurre con *M. intracellulare*) son menos propensas a padecer una tuberculosis en el futuro. De forma similar, la vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), procedente de *M. bovis*, protege a los niños de la adenitis cervical por MA.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Implica la detección y el aislamiento de las micobacterias, su identificación y la determinación de la sensibilidad a los fármacos con actividad antimicobacteriana. Algunas de las sofisticadas técnicas actuales (amplificación genética, estudios de sensibilidad, técnicas de epidemiología molecular, etc.) tienen un coste elevado, por lo que no se justifica su uso generalizado. Es necesario fijar las indicaciones y las técnicas a realizar en casos concretos, para así emplear la más adecuada según los recursos disponibles.

Los especímenes respiratorios se tratan de la manera habitual: descontaminación-digestión, concentración mediante centrifugación, examen microscópico de las muestras concentradas y teñidas por el método que mejor se adapte a cada laboratorio. Los más habituales son la tinción de Ziehl-Neelsen, la tinción fluorescente con auramina-rodamina y la tinción de Kinyoun, con inoculación posterior en los medios de cultivo. Al microscopio las MA son indistinguibles del resto de las micobacterias (figuras 1 y 2). Las muestras deben inocularse simultáneamente en un medio sólido (tipo Löwenstein-Jensen, Coletsos o Middlebrook 7H10 o 7H11, etc.) y en un medio líquido, preferiblemente con un sistema de lectura automatizado (BACTEC 460, BacTAlert 3D, MGIT, MB9000, ESP, etc.). Los medios de cultivo líquidos de lectura automatizada mejoran el rendimiento diagnóstico hasta en un 25%, detectan más tempranamente el crecimiento de las micobacterias, evitan las manipulaciones innecesarias y, cuando se asocian con técnicas de biología molecular, permiten una identificación más rápida de las micobacterias.

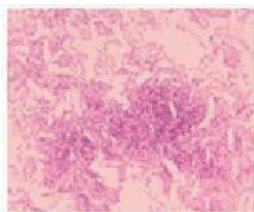


FIGURA 1. Tinción de Ziehl-Neelsen de un esputo. Obsérvese la típica coloración rojiza de los bacilos ácido-alcohol resistentes.

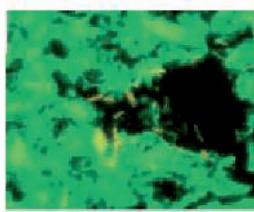


FIGURA 2. Tinción de auramina-rodamina de un esputo. Obsérvese la coloración amarillo anaranjada de los bacilos fluorescentes.

La diferenciación de las diversas especies de micobacterias puede realizarse por métodos fenotípicos o genotípicos. El método fenotípico convencional, basado en la clasificación de Runyon de 1954, divide a las micobacterias según el patrón de pigmentación y según las características de crecimiento. Según el patrón de pigmentación se denominan fotocromógenas si producen colonias no pigmentadas en la oscuridad, pero pigmentadas si se exponen a la luz, escotocromógenas si producen colonias amarillas o naranjas con y sin luz (incluso algunas incrementan los pigmentos tras la exposición) y no cromógenas si siempre son no pigmentadas. Según las características de crecimiento éste puede ser lento (más de 7 días) o rápido (menos de 7 días) (Tabla 1). Este método resulta complejo y extremadamente lento (4 a 8 semanas) y su poder discriminatorio es muy limitado, ya que el patrón fenotípico puede ser común a más de una especie. Hasta hace poco más de una década era el método de referencia.

Otros métodos se basan en el análisis de los perfiles de lípidos y de ácidos micólicos existentes en la micobacteria por diferentes técnicas cromatográficas. Aunque son más precisos resultan complejos y caros, por lo que

TABLA 1. Micobacterias ambientales más frecuentes en nuestro medio

Grupo/especie	Enfermedad
1. Fotocromógenas de crecimiento lento	
<i>M. kansasii</i>	Pulmonar
<i>M. intermediu</i>	Pulmonar
<i>M. asiaticu</i>	Oportunista
<i>M. bucklei</i>	Generalizada
2. Escotocromógenas de crecimiento lento	
<i>M. scrofulaceu</i>	Ganglionar
<i>M. xenopi</i>	Pulmonar
<i>M. ulcerans</i>	Cutánea
<i>M. szulgai</i>	Pulmonar, articular
<i>M. simiae</i>	Pulmonar
<i>M. interjectu</i>	Ganglionar
<i>M. gordonae</i>	Oportunista
<i>M. flavescens</i>	Oportunista
<i>M. bohemicu</i>	Pulmonar
<i>M. lentiflavu</i>	Ganglionar (adenitis)
<i>M. hisciae</i>	Ganglionar (adenitis)
3. No cromógenas de crecimiento lento	
<i>M. avium</i>	Ganglionar generalizada
<i>M. intracellulare</i>	Ganglionar generalizada
<i>M. malmoense</i>	Pulmonar
<i>M. shimoiei</i>	Pulmonar
<i>M. haemophilu</i>	Cutánea
<i>M. genavense</i>	Diseminada
<i>M. terrae</i>	Oportunista
<i>M. nonchoromogenicu</i>	Oportunista
<i>M. celatum</i>	Oportunista
<i>M. branderi</i>	Pulmonar
<i>M. conspicu</i>	Diseminada
<i>M. heidelbergense</i>	Ganglionar (adenitis)
4. Fotocromógenas de crecimiento rápido	
<i>M. marinu</i>	Cutánea, articular
<i>M. novocastrense</i>	Cutánea
5. Escotocromógenas de crecimiento rápido	
<i>M. thermoresistibile</i>	Oportunista
<i>M. smegmatis</i>	Oportunista
<i>M. neoauru</i>	Oportunista
6. No cromógenas de crecimiento rápido	
<i>M. fortuitu</i>	Cutánea
<i>M. chelonae</i>	Cutánea
<i>M. peregrinu</i>	Cutánea
<i>M. abscessu</i>	Cutánea
<i>M. mucogenicu</i>	Cutánea
<i>M. immunogenu</i>	Neumonitis

han quedado relegados a unos pocos laboratorios de referencia. Los métodos genotípicos, mucho más rápidos y precisos, engloban a diversas técnicas de biología molecular, destacando las sondas de ácidos nucleicos, la hibridación reversa, la reacción en cadena de la polimerasa, con análisis de

los patrones de restricción enzimática (*restriction enzyme pattern analysis*), y la secuenciación del gen 16S del ARN ribosómico, que actualmente se considera el método más adecuado para identificar las micobacterias¹. No es necesaria la secuenciación completa del gen, pues la información contenida en su extremo 5' es suficiente para la identificación específica de la mayoría de las especies de micobacterias en un intervalo de 12 a 36 horas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE INFECCIÓN PULMONAR

El diagnóstico de infección pulmonar por MA es complicado por la variabilidad de las manifestaciones clínicas y radiológicas, y por la frecuente presencia de una neumopatía previa. Además el aislamiento de una MA en el esputo puede representar una colonización inocua de la porción inferior de las vías respiratorias⁶. El diagnóstico debe basarse en criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos². En este sentido, la American Thoracic Society (ATS) ha publicado una normativa ampliamente aceptada (Tabla 2).

TABLA 2. Diagnóstico de la enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales.

-
- 1) Criterios clínicos
- a) Signos o síntomas compatibles (tos y astenia, los más frecuentes; en la enfermedad avanzada puede haber fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, disnea) con deterioro de la situación clínica si hay enfermedad de base, y
 - b) Descartar otra enfermedad que justifique la clínica o tratamiento adecuado de otra enfermedad con empeoramiento de los signos/síntomas.
- 2) Criterios radiológicos
- a) Cualquiera de las siguientes alteraciones (con evidencia de progresión si hay alteraciones de más de un año de evolución):
Infiltrados con /sin nódulos.
Cavitación.
Nódulos múltiples.
 - b) Cualquiera de las siguientes alteraciones en la TACAR torácica
Nódulos pequeños múltiples.
Bronquiectasias multifocales con/sin nódulos pulmonares pequeños.
- 3) Criterios microbiológicos
- a) Al menos 3 muestras (esputos/aspirado bronquial) en un año
3 cultivos positivos con una baciloscopia negativa
2 cultivos positivos si 1 baciloscopia es positiva
 - b) Si sólo hay un aspirado bronquial sin posibilidad de obtener esputos
Cultivo positivo con 2+, 3+ o 4+ de crecimiento (con 1+ es suficiente en la inmunodepresión grave; lo mismo en el individuo VIH positivo con <200 linfocitos CD4+ y excluyendo *M. avium complex*)
Cultivo positivo con 2+, 3+ o 4+ en la baciloscopia; 0 a 4+ según el grado de crecimiento en cultivo o del número de bacilos en la baciloscopia
 - c) Biopsia tisular:
Crecimiento en la biopsia bronquial o pulmonar.
Granuloma o baciloscopia positiva en la biopsia pulmonar con 1 o más cultivos positivos en el esputo o el aspirado bronquial.
Crecimiento en el tejido extrapulmonar
-

Para el diagnóstico se han de cumplir los 3 criterios (clínico, radiológico y microbiológico)

Abreviaturas: TACAR tomografía computarizada de alta resolución; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Tomada de la American Thoracic Society, 1997.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

1. *Mycobacterium kansasii*

A diferencia de otras MA, no se encuentra en el suelo o en el agua de los espacios naturales, sino en el agua del grifo, por lo que la enfermedad ocurre en zonas en las que hay agua potable, más frecuentemente en el medio urbano. La presentación clínica y radiológica más habitual es la afectación pulmonar, que suele ser similar a la de la tuberculosis. De hecho es la enfermedad por MA que más se le asemeja. Las cavitaciones pulmonares aparecen hasta en el 76% de los casos. No obstante, existen diferencias radiológicas entre ambas, principalmente en cuanto a la presencia de un derrame pleural, que hace muy improbable la enfermedad por *M. kansasii*. Es más frecuente en los varones y los factores predisponentes más comunes son la EPOC, la tuberculosis pulmonar previa, el tabaquismo, el alcoholismo, la neumoconiosis y la infección por el VIH. La probabilidad de padecer la enfermedad aumenta cuando se asocian los dos últimos factores. También se ha descrito una mayor incidencia en las personas con una mala situación socioeconómica. Sin embargo, hasta en un 40% de los casos la enfermedad se diagnostica en individuos inmunocompetentes y sin ningún factor de riesgo.

2. *Mycobacterium avium complex (MAC)*

Incluye dos especies: *M. avium* y *M. intracellulare*. Ambas producen una enfermedad pulmonar con síntomas variables e inespecíficos. Dan lugar a tres tipos de manifestaciones, que se enumeran a continuación.

- 2.1) La enfermedad fibrocavitaria ocurre preferentemente en varones fumadores de edad media o avanzada con una EPOC (Figura 3), aunque esta forma de presentación también puede aparecer en personas sin factores predisponentes. Las manifestaciones clínicas y radiológicas son similares a las de la tuberculosis.
- 2.2) El desarrollo de la enfermedad en áreas de bronquiectasias. Puede ocurrir en los individuos con una tuberculosis previa que presentan nuevos infiltrados radiológicos o en los pacientes con una fibrosis quística.
- 2.3) Nódulos y bronquiectasias preferentemente en el lóbulo medio o en la língula, junto con una hiperinsuflación pulmonar. Se observa en mujeres mayores de 50 años, no fumadoras, sin enfermedad pulmonar previa e inmunocompetentes. Inicialmente se denominó síndrome de Windermere. Esta forma de presentación puede ser difícil de diagnosticar y tiene un curso evolutivo progresivo, por lo que es necesario su tratamiento (Figura 4). La enfermedad por MAC también puede aparecer como una neumonitis por hipersensibilidad o una alveolitis alérgica extrínseca en el llamado "hot tub lung", que se relaciona con el agua de las piscinas cubiertas y con los "spa". Se ha señalado que se produce una mejoría después de un tratamiento con esteroides en algunos casos y con antituberculosos en otros, por lo que no está claro si la patogenia es infecciosa, inmunológica o ambas. Recientemente se han descrito otras formas de presentación, observándose una incidencia elevada de escoliosis y de *pectus excavatum* en la infección por MAC, en comparación con lo que se aprecia en los pacientes con una tuberculosis y en la población general⁷.

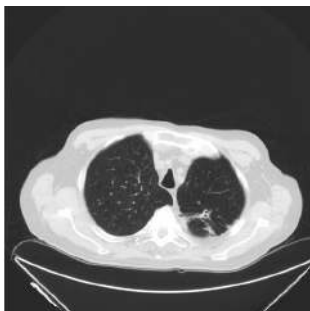


FIGURA 3. Tomografía computarizada torácica de una enfermedad fibrocavitaria producida por *Mycobacterium avium intracellulare*.



FIGURA 4. Tomografía computarizada torácica de una enfermedad nodular producida por *Mycobacterium avium intracellulare*.

3. Micobacterias de crecimiento rápido

Son saprofitos ambientales ampliamente distribuidos en la naturaleza y capaces de resistir en ambientes de extrema dureza en cuanto a las condiciones de temperatura y nutrición. Se han aislado en el suelo, el polvo, el agua, los animales terrestres y acuáticos, el ambiente hospitalario y en reactivos contaminados. Cabe destacar 3 especies no productoras de pigmento: *M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. chelonae*. Las 2 primeras son las que con mayor frecuencia causan una enfermedad pulmonar (*M. abscessus* 82%; *M. fortuitum* 13%). Ésta afecta sobre todo a las mujeres (65%) con una edad media de 58 años y no fumadoras (66%). El diagnóstico suele realizarse tardíamente. El síntoma más común es la tos. Radiológicamente se presenta como un infiltrado intersticial reticulo-nodular localizado en los lóbulos superiores (88%) o intersticio-alveolar, con afectación bilateral en un 77% y cavitación en un 16%. Como factores predisponentes destacan la existencia de una enfermedad previa por micobacterias (tuberculosis principalmente), la coexistencia de una infección por *M. avium*, la fibrosis quística y las enfermedades gastrointestinales que causan vómitos, aunque en un 32% de los individuos no se encuentra factor predisponente alguno. En la afectación pulmonar por *M. chelonae* pueden aparecer bronquiectasias y nódulos similares a los descritos para *M. avium* y, al igual que en otras enfermedades por MA, pueden existir manifestaciones atípicas, tales como la presencia de un nódulo pulmonar solitario, como se ha descrito en un caso en nuestro país.

4. *Mycobacterium terrae*

Esta micobacteria, descubierta en 1950, forma parte del complejo *M. terrae complex*, en el que también se incluyen *M. triviale* y *M. nonchromogenicum*. Aunque en un principio se consideró que no era patógena, se ha visto que puede causar enfermedad, principalmente en las articulaciones (tenosinovitis). En una revisión reciente de 54 casos se observó que había afectación pulmonar en 14 pacientes (26% de los casos). Suele causar un proceso cavitario, con granulomas caseificantes en las muestras tisulares. En

un 44% de los pacientes con una enfermedad por *M. terrae complex* no se encuentran factores predisponentes.

5. *Mycobacterium xenopi*

Descubierto en 1959, se encuentra en el agua caliente y es un contaminante frecuente de los laboratorios. También se ha aislado en los broncoscopios. Se han descrito casos de enfermedad pulmonar y de infecciones nosocomiales. La infección afecta especialmente a los varones con una EPOC (75%). Entre las manifestaciones predominan los nódulos y las masas, así como las lesiones cavitadas en los lóbulos superiores, que pueden ser indistinguibles de las de la tuberculosis. En los últimos años se han incrementado los aislamientos de esta micobacteria debido a la mejora en los medios de cultivo. Su aislamiento debe interpretarse en el contexto clínico adecuado, dado que además de ser un contaminante puede ser un patógeno. En los pacientes con un sida la enfermedad puede ser grave y progresiva.

6. *Mycobacterium malmoense*

Descrito en Suecia en 1977, puede ser causa de una enfermedad pulmonar. La mayor parte de los casos publicados corresponde al Reino Unido y a Escandinavia. Es menos habitual en Estados Unidos. En una serie reciente, un 56% de los pacientes tenía factores predisponentes pulmonares (enfisema, asma, tuberculosis antigua). En la radiografía de tórax un 74% tenía una cavitación, con afectación unilateral en un 52% de las ocasiones. Las alteraciones radiológicas observadas en esta enfermedad no se diferencian de las de la tuberculosis.

TRATAMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MA, según los criterios expuestos previamente (Tabla 2), el tratamiento va a depender fundamentalmente de la especie de micobacteria aislada, así como de la extensión de la enfermedad y del estado inmunitario del paciente. Aunque algunas sociedades médicas como la ATS¹, la British Thoracic Society (BTS) y la SEPAR han publicado guías, no existe consenso respecto al tratamiento óptimo de las MA. Esto se debe tanto al escaso número de estudios controlados y aleatorizados realizados, como a las limitaciones y discordancia que hay entre las pruebas de sensibilidad "in vitro" a los fármacos antituberculosos. Así hay fármacos que con frecuencia tienen resistencias, pero que consiguen, en cambio, una buena respuesta clínica. El tratamiento de las infecciones causadas por MA suele consistir en el empleo de diversos fármacos antituberculosos (con excepciones), usualmente a dosis más elevadas y con una estrecha monitorización de los efectos adversos. Los tratamientos mejor establecidos son los del complejo MAC, *M. kansasii* y las especies de micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido (Tabla 3).

El mayor avance en el tratamiento de la infección por MA se produce con la introducción, a principios de la década de los noventa, de los nuevos macrólidos-azólidos (claritromicina y azitromicina), que tienen una excelente actividad "in vitro", alcanzan altas concentraciones intracelulares y han demostrado su eficacia en diversos ensayos clínicos. Se han utilizado en monoterapia o preferentemente en tratamientos combinados para evitar

TABLA 3. Tratamiento de las enfermedades producidas por micobacterias ambientales

Especie de micobacteria	Forma clínica	Tratamiento de elección	Fármacos alternativos	
<i>M. kansasii</i>	Pulmonar	Rifampicina (o rifabutina) + etambutol + isoniacida	Claritromicina	
			Sulfametoxazol	
			Estreptomicina	
			Amikacina	
Diseminada	Rifampicina (o rifabutina) + etambutol + isoniacida		Claritromicina	
			Sulfametoxazol	
			Estreptomicina	
			Amikacina	
<i>M. avium complex</i>	Pulmonar	Claritromicina o azitromicina + rifabutina o rifampicina + etambutol ± aminoglucósido en la fase inicial	Isoniacida	
			Estreptomicina	
			Amikacina	
			Fluoroquinolonas	
			Clofazimina	
	Diseminada	Claritromicina o azitromicina + rifabutina o rifampicina + etambutol ± aminoglucósido en la fase inicial		Etionamida
				Estreptomicina
				Amikacina
Diseminada	Claritromicina o azitromicina + rifabutina o rifampicina + etambutol ± aminoglucósido en la fase inicial		Fluoroquinolonas	
			Clofazimina	
<i>M. xenopi</i>	Pulmonar	Macrólido + rifabutina o rifampicina + etambutol ± aminoglucósido en la fase inicial	Fluoroquinolonas	
<i>M. malmoense</i>	Pulmonar	Rifampicina + etambutol + ¿macrólido o fluoroquinolona?		
<i>M. simiae</i>	Pulmonar	Claritromicina + etambutol + rifampicina + estreptomicina		
<i>M. szulgai</i>	Pulmonar	Claritromicina + etambutol + rifampicina + estreptomicina		
<i>M. terrae</i>	Pulmonar	Claritromicina + etambutol + rifampicina		
<i>M. asiaticum</i>	Pulmonar	Rifampicina + etambutol + aminoglucósido + isoniacida o pirazinamida		
<i>M. fortuitum</i>	Pulmonar	Según las pruebas de sensibilidad elegir 2 fármacos orales a los que es sensible (fluoroquinolonas, macrólidos, sulfonamida, doxiciclina, minociclina)	Amikacina	
			Cefoxitina	
			Imipenem	
<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i>	Pulmonar	Según las pruebas de sensibilidad, claritromicina + 1 o 2 agentes parenterales (amikacina/tobramicina, cefoxitina, imipenem)	Fluoroquinolonas	
			Doxiciclina	

resistencias ante la necesidad de aplicar tratamientos prolongados. En el tratamiento de *M. avium complex*, *M. xenopi* y *M. terrae* se aconseja la asociación de, al menos, tres fármacos: claritromicina (500 mg 2 veces al día) o azitromicina (250 mg/día o 500 mg 3 veces por semana), rifampicina (600 mg/día) o rifabutina (300 mg/día) y etambutol (25 mg/kg/día los 2 primeros meses y luego 15 mg/kg/día). En los pacientes con una enfermedad extensa se recomienda asociar un aminoglucósido (estreptomina o amikacina), en pauta intermitente semanal, los 2 ó 3 primeros meses, con una dosis ajustada según el peso y la edad (si la función renal es normal). La kanamicina también se ha mostrado eficaz en la fase inicial. En los pacientes con un peso bajo o de edad avanzada (mayores de 70 años) se tolera mejor la claritromicina, a dosis de 250 mg 2 veces al día, o la azitromicina, a dosis de 250 mg 3 veces por semana. En estudios realizados en los últimos años se han administrado los fármacos 3 veces por semana y se ha demostrado una eficacia muy similar a la obtenida con las pautas diarias, si bien algo mejor cuando se empleó la claritromicina.

En los pacientes en los que fracasa el tratamiento con un régimen que contiene un macrólido, por resistencia o intolerancia, se puede probar la pauta recomendada por la ATS, que propone la asociación de 4 fármacos: isoniacida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) o rifabutina (300 mg/día), etambutol (25 mg/kg/día durante los 2 primeros meses y 15 mg/kg/día después), más estreptomina los 3 a 6 primeros meses, con una duración de 18-24 meses y con, al menos, 12 meses de cultivos negativos. En el tratamiento de *M. kansasii* la ATS indica un tratamiento con rifampicina (600 mg/día), isoniacida (300 mg/día) y etambutol (25 mg/kg/día los 2 primeros meses, y luego 15 mg/kg/día) durante 18 meses, con al menos 12 meses con cultivos de esputo negativos. En caso de intolerancia a alguno de estos fármacos se recomienda la claritromicina, como alternativa por su buena actividad *in vitro* frente a *M. kansasii* y la excelente actividad que tiene *in vivo* frente a otras MA. *M. fortuitum* es sensible a una serie de antibióticos orales, como las fluoroquinolonas, los macrólidos, las sulfonamidas y, en menor medida, la doxiciclina y la minociclina. También es sensible a agentes parenterales, como la amikacina, el imipenem y la cefoxitina. El tratamiento de *M. abscessus* y *M. chelonae* es más difícil y consigue peores resultados, al tener que emplear agentes parenterales, que se toleran peor. Se aconseja asociar la claritromicina con uno o 2 fármacos parenterales (amikacina, cefoxitina o imipenem). Se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento de las MA, pero se considera aceptable mantenerlo hasta 12 meses después de que se negativizan los cultivos. Si no hay respuesta en este tiempo se debe investigar un posible incumplimiento o una resistencia a los fármacos.

En los pacientes con una enfermedad pulmonar localizada, en los que ha fracasado el tratamiento por resistencia o por intolerancia a los fármacos, debe considerarse el tratamiento quirúrgico, si bien éste conlleva unas elevadas tasas de morbimortalidad.

En los pacientes con una serología positiva para el VIH tratados con agentes antirretrovirales que tienen una enfermedad por MA, el tratamiento se complica por las interacciones que tienen las rifamicinas (la rifampicina más que la rifabutina) con los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. En este sentido existen recomendaciones para el empleo de estos fármacos similares a las que se utilizan en los pacientes con una infección por el VIH y una tuberculosis (Tabla 4).

TABLA 4. Recomendaciones y ajuste de dosis en el tratamiento con fármacos antirretrovirales y rifamicinas.

Inhibidores de la proteasa	Rifabutina	Rifampicina
Indinavir	↓dosis a 150 mg/día o 300 mg 3 veces por semana	Contraindicada
Nelfinavir	↓dosis a 150 mg/día o 300 mg 3 veces por semana	No recomendada
Amprenavir y fosamprenavir	↓dosis a 150 mg/día o 300 mg 3 veces por semana si CD4<100/μl	No recomendada
Atazanavir	↓dosis a 150 mg/día o 150 mg 3 veces por semana si CD4<100/μl	No recomendada
Lopinavir	↓dosis a 150 mg/día o 150 mg 3 veces por semana	No recomendada
Ritonavir	↓dosis a 150 mg/día o 150 mg 3 veces por semana si CD4<100/μl	No recomendada si ritonavir es el único inhibidor de la proteasa
Saquinavir	Contraindicada excepto si ritonavir/ saquinavir ↓dosis a 150 mg/día o 150 mg 3 veces por semana si CD4<100/μl	Contraindicada excepto si ritonavir/ saquinavir: 400/400 mg 2 veces al día R 600 mg/día o 3 veces por semana
INNTI	Rifabutina	Rifampicina
Nevirapina	No precisa ajustar la dosis	No recomendada, pero si se emplea debe monitorizarse.
Delavirdina	No recomendada	Contraindicada
Efavirenz	↓dosis a 450-600 mg/día o 600 mg 3 veces por semana	No precisa ajuste de dosis. Considerar ↑efavirenz a 800 mg/día

Abreviaturas: INNTI inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; R rifampicina

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous micobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S1-S25.
2. American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous micobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
3. Casal M. Cómo denominar a las micobacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis* y a *M. leprae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:296-8.
4. Griffith DE, Wallace RJ. Epidemiology of nontuberculous micobacterial infections. En: Rose BD, ed. *Wellesley: UpToDate*. 2004.
5. Griffith DE, Wallace RJ. Pathogenesis of nontuberculous micobacterial infections. En: Rose BD, ed. *Wellesley: UpToDate*. 2004.
6. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous micobacteria. *Chest* 2008;133:243-51.

7. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y et al. Pulmonary nontuberculous micobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1066-74.
8. Martín Casabona N, Rosselló Urgell J. Micobacterias ambientales en España: aislamientos en el período 1976-1996. *Med Clin (Barc)* 2000;115:663-70.
9. Martínez Moragón E, Menéndez R, Palasí P, Santos M, López Aldeguer J. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo. *Arch Bronconeumol* 2001;37:281-6.
10. Ruiz Manzano J, Manterola JM, Ausina V, Sauret J. Nomenclatura y clasificación de las micobacterias. *Arch Bronconeumol* 1998;34:154-7.

12. Micosis pulmonares

M. Aguilar Pérez, X. Rebolledo Diminich, J. R. Donado Uña

INTRODUCCIÓN

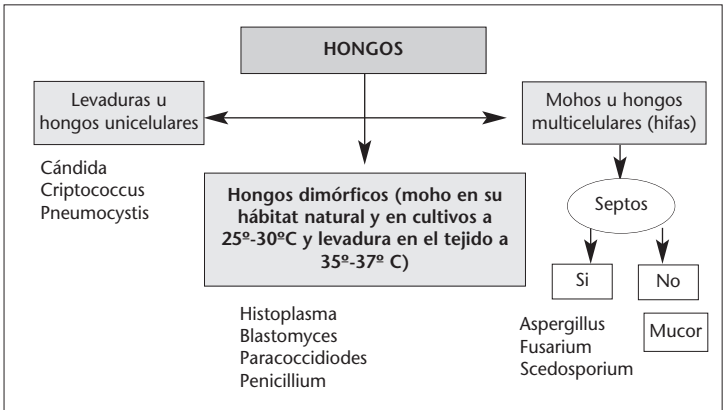
Los hongos son microorganismos que se transmiten a través de sus esporas, éstas son inhaladas y pueden alcanzar los alveolos donde son fagocitadas por los macrófagos y posteriormente eliminadas por éstos y por los neutrófilos sin llegar a generar una respuesta inmune específica. Sin embargo, si el individuo sufre algún tipo de inmunosupresión o alteración de la actividad fagocítica pueden llegar a producir infecciones.

La infección pulmonar por hongos ha aumentado su incidencia en los últimos 10 años.

Los **factores de riesgo** para tener una infección pulmonar fúngica son:

- Trastornos autoinmunes (Artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple...)
- Defectos hereditarios de la fagocitosis (Enfermedad granulomatosa crónica)
- Tratamiento inmunosupresor (en pacientes con tumores en tratamiento quimioterápico, cánceres hematológicos, pacientes trasplantados, rechazo en pacientes trasplantados o incluso enfermedad injerto contra huésped)
- Pacientes postoperados críticos
- Neutropenia mantenida (principalmente asociada a malignidad)

Los hongos que producen patología pulmonar pueden dividirse en tres grupos: levaduras, mohos y hongos dimórficos. Los principales componentes de cada grupo son:



LEVADURAS U HONGOS UNICELULARES

Candida species

Si bien aislar *Candida species* en esputo es frecuente, no lo es la invasión pulmonar por *Candida sp.* ni en inmunodeprimidos, por lo que un aislamiento no debe conducir a la búsqueda de un diagnóstico y tratamiento agresivo. De hecho, la candidiasis pulmonar es infrecuente excepto en pacientes trasplantados pulmonares, donde coloniza e invade los tejidos necróticos y las anastomosis bronquiales, produciendo una enfermedad invasiva.

Los síntomas clínicos son poco específicos: fiebre prolongada a pesar de tratamiento antibacteriano de amplio espectro, acompañado o no de tos o hemoptisis. Radiológicamente se objetivan consolidaciones parcheadas con espacios aéreos en su interior de predominio en lóbulos inferiores, aunque de forma menos frecuente se puede observar un patrón reticular o retículo-nodular. El derrame pleural se observa en el 25% de pacientes.

Una vez confirmada la infección, los tratamientos más específicos para infecciones por candidiasis invasiva son fluconazol, anfotericina B, equinocandinas y voriconazol. La elección dependerá del paciente y de la epidemiología local.

Cryptococcus

La infección pulmonar por *Cryptococcus neoformans* es la segunda forma más frecuente de infección tras la afectación del sistema nervioso central.

Se produce por la inhalación de la forma basidiospora de este hongo que produce una neumonitis focal. El estado inmunológico del paciente es el elemento más importante para determinar el curso de la enfermedad (neumonitis frente a diseminación sintomática).

La infección puede cursar de forma asintomática o con clínica: tos, fiebre, expectoración, dolor torácico, pérdida de peso o hemoptisis. Raramente produce un síndrome de vena cava superior, síndrome de Pancoast o neumonía eosinofílica.

La expresión radiológica de la neumonitis es muy variable y pueden verse desde infiltrados granulomatosos en el parénquima pulmonar o en los ganglios linfáticos a nódulos o masas de gran tamaño. La cavitación de estos nódulos es infrecuente.

El diagnóstico se hace a través de los cultivos de esputo o lavado broncoalveolar y el test serológico de detección del^{1,3}-B-d-glucano mediante técnica de ELISA en sangre.

El tratamiento en inmunocompetentes debe hacerse con Fluconazol o Itraconazol (400 mg/24 h durante 6-12 meses) o Anfotericina B. Es preferible el fluconazol por la menor toxicidad y la dispensación oral.

En pacientes inmunodeprimidos el tratamiento de elección es Anfotericina B (0,7 mg/kg/d) y flucitosina (100 mg/kg/d dividido en 4 tomas) durante 14-21 días y continuar con Fluconazol vía oral. Se pueden utilizar formulaciones lipídicas de anfotericina para evitar los efectos secundarios de ésta.

Pneumocystis

Inicialmente conocido como *Pneumocystis carinii* por su descubridor, aunque previamente descrito por Chagas en cerdos de Guinea, fue conside-

rado protozoo por sus tres formas de presentación (quistes, esporozoitos y trofozoitos) y porque no respondía a tratamiento antifúngico ni crecía en medios donde crecían éstos. Han sido descritos 4 tipos de *Pneumocystis*, pero sólo el *P. jirovecci* afecta a humanos. Actualmente su clasificación taxonómica aún está en el aire.

La infección por *P. jirovecci* en inmunocompetentes es excepcional, sin embargo, en pacientes VIH es la infección respiratoria oportunista más frecuente y especialmente cuando los CD4 son $< 200/\text{cc}$. Clínicamente se manifiesta por un cuadro de fallo respiratorio fulminante, fiebre y tos seca, si bien en inmunodeprimidos es de curso más subagudo.

En la radiología lo más frecuente es ver infiltrados intersticiales bilaterales difusos, aunque se pueden ver infiltrados lobares, nódulos únicos o múltiples que pueden estar cavitados, neumotórax, etc...

El diagnóstico se hace mediante la visualización del microorganismo en cultivo de esputo, lavado broncoalveolar o tejido pulmonar de biopsia.

En cuanto al tratamiento se utiliza Trimetoprim-sulfametoxazol (15-20 mg/kg/d divididos en 3 o 4 dosis) Para pacientes que no toleran esta medicación con infección moderada son útiles fármacos como la atovuona (750 mg/12 h), clindamicina asociado a primaquina o trimetoprim asociado a dapsona. Si hay que añadir primaquina o dapsona se debe descartar un déficit de Glucosa-6-fosfato deshidrogenada.

Otra opción en enfermedad severa con mala tolerancia o respuesta a TMP-SMX es la pentamidina (4 mg/kg/d). En los pacientes con $\text{pO}_2 < 70$ mmHg se ha demostrado útil la asociación con glucocorticoides a dosis de 40 mg/12h v.o. los primeros 5 días, 40 mg al día los siguientes 5 días y luego 20 mg al día 11 días más.

La duración del tratamiento varía si es en VIH + (21 d) o no VIH (14 d)

En pacientes con factores de riesgo (VIH con $\text{CD4} < 200$, corticoterapia mantenida de al menos 20 mg/d, leucemia, tratamiento inmunosupresor,...) está indicada la quimioprofilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol (160/800 mg 1 vez/d con menor riesgo de infección que 3 veces/semana, aunque éste régimen también es válido) Como segunda elección, se puede usar Dapsona 100 mg/día. Si tienen serología positiva para *Toxoplasma* y < 100 CD4 se puede añadir Pirimetamina 50 o 75 mg/ semana más folinato cálcico 25 mg/semana). Otro tratamiento alternativo como profilaxis es la Atovuona a dosis de 1500 mg/d (efectiva aunque más cara).

MOHOS U HONGOS MULTICELULARES

Septados

Aspergillus species

La aspergilosis pulmonar puede manifestarse de varias formas:

a) *Aspergilosis saprofítica* o *Aspergiloma*

Es la aparición de un conglomerado de hifas del hongo entremezcladas con moco y células dentro de una cavidad pulmonar preexistente (tuberculosis, sarcoidosis, histoplasmosis, bronquiectasias, quistes broncogénicos, secuestro pulmonar, neumatoceles) o bronquio ectásico sin invasión de tejidos. Generalmente son únicos, aunque pueden ser múltiples. Habitualmente son asintomáticos, aunque la manifestación clínica más frecuente es la hemoptisis.

Radiológicamente se caracterizan por la presencia de una masa sólida redonda u ovalada con opacidad de densidad de tejidos blandos dentro de una cavidad pulmonar. Típicamente la masa está separada de la pared de la cavidad por un espacio aéreo de forma y tamaño variable, resultando el "signo de la media luna, del halo o del aire creciente" y se moviliza con los cambios posturales del paciente.

Un 10% se resuelven espontáneamente. La resección quirúrgica está indicada en pacientes con complicaciones, principalmente hemoptisis severa o recurrente. En pacientes donde no sea posible la cirugía se puede plantear una embolización selectiva de la arteria bronquial. También se puede intentar un tratamiento de 3-6 meses con Itraconazol, con buena penetración, capaz de reducir el tamaño del aspergiloma. El voriconazol y el posaconazol también pueden ser útiles dada su efectividad frente a *Aspergillus* y su mayor absorción respecto al Itraconazol, si bien no ha habido estudios suficientes. La Anfotericina B intravenosa no ha demostrado su utilidad y la forma lipídica no ha sido estudiada. También se han realizado instilaciones de Anfotericina B intrapulmonar con diferentes resultados.

b) Aspergilosis broncopulmonar alérgica. (ABPA)

La ABPA es una reacción de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE) y tipo III (mediada por IgG) a hongos que aparece principalmente en pacientes con asma bronquial de larga evolución o en aquellos con fibrosis quística colonizados por éstos, fundamentalmente *Aspergillus*. Del 2 al 28% de los pacientes asmáticos y del 2 al 15% de los pacientes con fibrosis quística están colonizados. El hongo coloniza el árbol bronquial de estos pacientes y esto induce una respuesta inmune a numerosos antígenos.

Aunque los síntomas se pueden desarrollar a cualquier edad, la ABPA suele afectar más a individuos atópicos en la 3ª o 4ª década de la vida. Son pacientes con frecuentes y severas exacerbaciones de asma, síntomas respiratorios inespecíficos asociados a síntomas generales como fiebre, decaimiento o cefalea. Habitualmente presentan infiltrados pulmonares, que pueden ser la única manifestación hasta en el 33% de los casos, si bien una clínica compatible sin manifestación radiológica no descarta el diagnóstico.

Los infiltrados radiológicos afectan a los campos superiores y medios pulmonares. Son consolidaciones uni o bilaterales, infiltrados perihiliares que simulan adenopatías o bronquios ocluidos por secreciones, y en fases más evolucionadas de la enfermedad se objetivan bronquiectasias y fibrosis pulmonar. Los pacientes suelen presentar de eosinofilia y aumento de la IgE total en sangre. El diagnóstico se establece cuando se cumplen al menos 6 de los criterios clínicos expuestos en la tabla siguiente:

TABLA 1. Criterios diagnósticos de ABPA.

-
- 1) Asma o Fibrosis Quística
 - 2) Eosinofilia en sangre periférica $> 1 \times 10^9/L$
 - 3) Reactividad cutánea inmediata a antígeno *Aspergillus*
 - 4) Anticuerpos precipitantes frente a *Aspergillus*
 - 5) IgE total sérica $> 1000 \text{ ng/mL}$
 - 6) Infiltrados radiológicos recurrentes o establecidos
 - 7) Bronquiectasias centrales
 - 9) Anticuerpos IgE o IgG (específicos frente a *Aspergillus*) en suero elevados
-

El tratamiento consiste en corticoides a dosis de 0,5- 0,75 mg/Kg durante 2-4 semanas. Si la evolución es buena, los infiltrados y la eosinofilia disminuyen en el 33% de pacientes. Se debe mantener esa dosis a días alternos durante aproximadamente 3 meses e ir disminuyendo en 1 o 2 meses más de forma progresiva hasta la supresión.

En algunos estudios se sugiere la utilidad del tratamiento con corticoides inhalados como monoterapia o para reducir la dosis de corticoides orales a largo plazo. Otros sugieren la eficacia del itraconazol (5mg/kg/d repartidos en una o dos dosis diaria sin exceder de 400 mg/d) sólo o asociado a tratamiento esteroideo, aunque serían necesarios estudios más amplios.

Deben hacerse controles mensuales de función hepática. También hay que vigilar efectos secundarios como rabdomiolisis y menos frecuentemente insuficiencia suprarrenal.

La efectividad del tratamiento se valora en función de la resolución de la sintomatología, la desaparición de los infiltrados radiológicos y la disminución de los niveles de IgE.

Es frecuente la recidiva por lo que si se consigue la supresión total del tratamiento corticoideo se debe hacer un seguimiento al menos anual con radiografía de tórax, pruebas de función respiratoria y niveles de IgE en sangre.

c) Aspergilosis semiinvasiva (Aspergilosis necrotizante crónica)

Es una infección pulmonar por *Aspergillus* caracterizada por la presencia de necrosis del tejido e inflamación granulomatosa similar a la que se puede observar en la reactivación tuberculosa.

Los factores de riesgo asociados a esta forma de aspergilosis incluyen enfermedad debilitante crónica, diabetes mellitus, malnutrición, alcoholismo, edad avanzada, tratamiento corticoideo de forma prolongada y EPOC.

Los síntomas son insidiosos: tos crónica, expectoración, fiebre de larga evolución y síntomas constitucionales. Puede verse hemoptisis en el 15%.

La radiología incluye áreas segmentarias uni o bilaterales de consolidación con o sin cavitación o engrosamiento pleural adyacente y áreas nodulares múltiples, que progresan lentamente. En el TAC puede verse como una masa endobronquial, hilar o neumonitis obstructiva.

El diagnóstico se basa en la demostración de las lesiones histológicas en biopsia pulmonar.

d) Aspergilosis invasiva de las vías aéreas.

Es una infección pulmonar caracterizada por la invasión de la membrana basal de la vía aérea.

Es más frecuente en pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos.

Puede producir cuatro síndromes:

Traqueobronquitis aguda: Cuadro inespecífico habitualmente sin alteraciones inespecíficas.

Bronquiolitis: Caracterizada en el TAC-AR por nódulos centrolobulares, áreas nodulares y líneas de atenuación aumentada de distribución parcheada en el pulmón, con apariencia de "árbol en brote" o "tree-in-bud".

Bronconeumonía: Habitualmente cursa con áreas de consolidación peribronquiales y más raramente puede objetivarse una consolidación lobar.

Aspergilosis broncopulmonar obstructiva: se caracteriza por un crecimiento masivo intraluminal de *aspergillus* que provoca un cuadro clínico de

tos, fiebre y síndrome constitucional acompañado de severa hipoxemia. Radiológicamente se observa dilatación bronquial y bronquiolar, grandes impactaciones de moco, principalmente en lóbulos inferiores y consolidación difusa causada por atelectasia post-obstruiva.

e) **Aspergilosis angioinvasiva**

Se caracteriza por invasión y oclusión de las arterias pulmonares de tamaño mediano y pequeño por hifas fúngicas, lo que lleva a la formación de nódulos necróticos hemorrágicos o infartos hemorrágicos en la base pleural. Se observa en pacientes inmunodeprimidos con severa neutropenia y presenta una alta mortalidad.

En el TAC se ven áreas de consolidación en forma de aguja de base pleural, que corresponden a infartos hemorrágicos o nódulos rodeados de un halo de atenuación ("signo del halo") similar al del aspergiloma. Esta separación de los fragmentos del pulmón necrótico del parénquima adyacente es un signo que se objetiva tras 2-3 semanas del inicio del tratamiento, y de forma concomitante con la resolución de la neutropenia.

En general el diagnóstico de certeza se realiza mediante biopsia transbronquial o pulmonar abierta, si bien el lavado broncoalveolar puede ser útil aunque menos específico.

Aspergilosis invasiva <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia - Trasplantados hematológicos - Trasplantados de órganos sólidos - VIH avanzado - Enfermedad granulomatosa crónica 	Aspergilosis necrotizante crónica <ul style="list-style-type: none"> - enfermedad pulmonar cavitada previa - debilidad general 	Aspergiloma <ul style="list-style-type: none"> - enfermedad pulmonar cavitada previa 	ABPA <ul style="list-style-type: none"> - Excesiva respuesta de citocinas Th2 a Ag <i>Aspergillus</i> - Asma recurrente, inflamación de la vía aérea, eosinofilia, bronquiectasias centrales. - Fibrosis quística
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 100px; margin: 0 auto; padding: 5px;"> --- Respuesta inmune +++ </div>			
Enfermedades causadas por <i>Aspergillus</i>			

Tratamiento de la aspergilosis necrotizante crónica e invasiva

El voriconazol es el fármaco de elección en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar. En estudios que lo comparaban con la anfotericina B demostró ser más eficaz y aumentar la supervivencia. Además existe una especie de *Aspergillus* (*Aspergillus terreus*) resistente a anfotericina B. Se utiliza a dosis de 6 mg/kg iv/12 horas el primer día y luego 4 mg/kg cada 12h.

La alternativa es la anfotericina B habitualmente en su formulación liposomal a dosis de 3-5 mg/kg/d iv

El posaconazol puede ser eficaz incluso en pacientes con aspergilosis pulmonar refractaria a tratamiento convencional (voriconazol o anfotericina B) o que no toleraron este tratamiento.

Micosis pulmonares

Las equinocandinas son una nueva clase de antifúngicos que no han sido estudiadas como monoterapia en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, aunque sí hay estudios en combinación con anfotericina B y con azoles que muestran una eficacia del 40-60% frente a un antifúngico en monoterapia.

Además del tratamiento de la infección activa hay que tener en cuenta que los pacientes que resuelven la enfermedad son más susceptibles a recurrencias. En estos pacientes está indicada la profilaxis secundaria durante el periodo de inmunosupresión con agentes estimuladores de colonias de granulocitos, trasfusiones granulocíticas, interferón gamma recombinante, receptores *toll-like* (TLRs), pentraxinas, etc...

Se está investigando el la creación de vacunas frente a la infección por *Aspergillus sp.* y existen ensayos con una vacuna combinada de toxoide de difteria y laminarina (una preparación de un B-glucano de la pared del hongo procedente de la *Laminaria digitata*, que confiere protección contra *Candida glabrata* y *Aspergillus fumigatus* en animales de experimentación. es a través de mecanismos como la formación de anticuerpos anti-B-glucanos.

Fusarium

Después del *Aspergillus sp.* es la segunda causa de infección invasiva por hongos filamentosos en inmunodeprimidos. Sus manifestaciones clínicas son indistinguibles de las producidas por *Aspergillus sp.* Aunque suelen asociar lesiones cutáneas y fungemia. Tiene una alta mortalidad, principalmente debido a la alta tasa de resistencia que mantiene frente a los antifúngicos habituales.

Su pronóstico es malo y depende del grado de inmunosupresión del individuo y de la extensión de la enfermedad.

Scedosporium

El *Scedosporium apiospermum* es la forma asexual de la *Pseudallescheria boydii*. Si bien es una de las principales formas de micetoma en pacientes inmunocompetentes, con el desarrollo de fármacos inmunosupresores y la mayor supervivencia de pacientes con fibrosis quística, que están frecuentemente colonizados por este hongo, su infección se ha hecho más frecuente, principalmente en el periodo post-trasplante y en aquellos que han recibido tratamiento profiláctico con anfotericina B, itraconazol o fluconazol. Los nuevos triazoles (el posaconazol,...) parecen ser el tratamiento más útil dada la baja actividad de la anfotericina B frente a este hongo.

No Septados

Mucor

La mucormicosis o zigomicosis es una infección rápidamente progresiva que afecta principalmente la zona rino-orbitaria y cerebral aunque también puede causar afectación pulmonar e invasiva. Inicialmente produce una neumonía con infarto y necrosis y puede progresar e invadir estructuras vecinas (mediastino, pared torácica...). La sintomatología más frecuente es fiebre y hemoptisis que puede ser masiva.

Se consideran factores de riesgo para la infección por Mucor la inmunosupresión, la diabetes mellitus (con acidosis metabólica) y el tratamiento

con deferroxamina. La frecuencia de estas infecciones ha aumentado debido al tratamiento con voriconazol (no activo frente a Zigomicetos) de pacientes inmunodeprimidos como profilaxis durante largos periodos de tiempo.

En la radiología se pueden ver desde consolidación focal, masas, hasta múltiples nódulos o derrame pleural, y es frecuente ver el "signo del halo" alrededor de una consolidación. La cavitación de estas lesiones es rara.

Para diferenciarlo de la aspergilosis un estudio demostró que la existencia de > 10 nódulos pulmonares en el TAC, derrame pleural, infección concomitante con rinosinusitis y el tratamiento previo con voriconazol son predictores independientes para su diagnóstico.

En el esputo y lavado broncoalveolar se observa el crecimiento de hifas no septadas en sólo un 25 % de casos. En el resto se debe demostrar la presencia de mucor en tejido de biopsia pulmonar.

El tratamiento es una combinación de cirugía con desbridamiento de las lesiones y antifúngicos, siendo la anfotericina B (5-10 mg/ kg/d inicialmente) el fármaco de elección. El posaconazol oral es el tratamiento de segunda elección. Aunque las equinocandinas no han demostrado utilidad in vitro para estos gérmenes, la presencia de enzimas diana para equinocandinas en la membrana de algún tipo de zigomiceto sugiere la posible utilidad de este tratamiento en las zigomicosis. La duración del tratamiento debe continuar hasta la desaparición de signos clínicos y radiológicos.

La mortalidad de los pacientes con zigomicosis pulmonar es cercana al 90 %.

Hongos dimórficos

Histoplasma

La histoplasmosis es muy infrecuente en nuestro medio. Puede provocar varios cuadros clínicos: Histoplasmosis pulmonar aguda o crónica, Síndromes mediastínicos (mediastinitis fibrosante,...), Broncolitiasis o Nódulos pulmonares.

El diagnóstico se basa en la demostración del hongo en cultivo de esputos, aspirado bronquial, lavado broncoalveolar o tejido de biopsia pulmonar así como test serológicos.

La mayoría de las infecciones en pacientes inmunocompetentes son autolimitadas. Sin embargo en pacientes inmunodeprimidos o con amplio contacto con el microorganismo es necesario iniciar tratamiento con Itraconazol en la infección pulmonar leve o moderada (200 mg/12-24 h en función de la gravedad de la infección con dosis de carga de 200 mg/8 h durante 3 días) o con Anfotericina B liposomal intravenosa (3 mg/Kg/d) asociado a corticoides en la infección grave durante 1 o 2 semanas.

PARASITOSIS PULMONAR

La infección pulmonar por parásitos es poco frecuente, si bien se puede ver en pacientes VIH que no están recibiendo tratamiento antirretroviral. La parasitosis pulmonar además es una de las causas de eosinofilia pulmonar.

Toxoplasmosis

El *Toxoplasma gondii* es un protozoo intracelular ubicuo. Aunque puede infectar muchos animales vertebrados el huésped definitivo es el gato, donde tiene su ciclo vital y cuyos oocitos son expulsados por las heces al

suelo, donde pueden permanecer 1 año. Si son ingeridos, pueden invadir el tejido y reproducirse. Las dos rutas de transmisión son la ingestión de comida o bebida con oocitos esporulados y la transmisión de la madre al feto. Un tercio de los pacientes infectados son inmunocompetentes. La mayoría de los casos son debido a reactivación o infección latente. La clínica es inespecífica habitualmente indistinguible de otras infecciones pulmonares. Cursa con fiebre, tos no productiva y disnea.

En la radiología se observan infiltrados alveolares o patrón intersticial difuso. También se pueden encontrar nódulos pulmonares bilaterales, infiltrados cavitados, neumonía lobar y derrame pleural.

El diagnóstico se establece ante el hallazgo de parásitos en broncoaspirado, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar.

El tratamiento de elección es Pirimetamina (una dosis de carga de 200 mg y posteriormente 50-75 mg/d) y Sulfadiazina (4-6 g/d) asociado a Folinato cálcico (10-20 mg/d) para reducir la toxicidad hematológica. En pacientes con intolerancia a Sulfadiazina puede utilizarse Clindamicina (600 mg/6h) asociado a Pirimetamina.

La duración del tratamiento no está claramente establecida, pero al menos debería mantenerse durante 3-6 semanas según la severidad de la infección.

Si persiste clínica, no se ha realizado un tratamiento completo o persiste la inmunosupresión debería mantenerse una profilaxis secundaria con los mismos fármacos.

La profilaxis primaria debe realizarse en pacientes VIH con CD4 < 200/mm³.

Strongyloidiasis

El *Strongyloides estercoralis* es un parásito intestinal ubicuo en zonas tropicales y subtropicales y en el sureste de USA. Las vías de transmisión son fecal-oral o sexual.

Los síntomas van desde una infección leve abdominal a una infección diseminada o síndrome de hiperinfección, ambas dentro del término de "strongyloidiasis sistémica"

Los factores de riesgo son sexo (varón), raza (caucásica), uso de esteroides, neoplasia hematológica o cirugía abdominal previa. En pacientes HIV el único factor de riesgo es residir en áreas endémicas.

La clínica se caracteriza por fiebre, malestar y síntomas abdominales y/o respiratorios. La eosinofilia es frecuente en individuos inmunocompetentes, pero no en inmunodeprimidos. La eosinopenia es un factor de mal pronóstico.

El diagnóstico se establece ante el hallazgo de parásitos en esputo, lavado broncoalveolar o en el coprocultivo. La serología es útil pero no es accesible en todos los centros.

El tratamiento más eficaz es la Ivermectina (200 mcg/Kg/d). La profilaxis está indicada en zonas endémicas, en sujetos con eosinofilia no explicada.

Cryptosporidium y Mycosporidium

Desde el tratamiento antirretroviral la incidencia de estas parasitosis en pacientes VIH prácticamente ha desaparecido. Producen cuadros respirato-

rios con tos y fiebre como síntomas dominantes. El tratamiento más eficaz es la nitazoxanida

Echinococcus

Parásito perteneciente a la familia *Taeniidae* del que existen cuatro especies que afectan al ser humano, siendo *E. granulosus* la que con más frecuencia afecta al tracto respiratorio. El embrión del parásito se desarrolla provocando quistes hepáticos (en el 70% de los pacientes) y pulmonares (en el 15%). Habitualmente son asintomáticos pero pueden provocar tos, dolor torácico pleurítico o disnea. La ruptura de un quiste al bronquio puede producir hemoptisis y/o expulsión de material quístico por boca, distrés respiratorio y cuadros pseudos-asmáticos. Si se rompe a cavidad pleural provoca derrame pleural o empiema, además de fiebre y síndromes de hipersensibilidad que puede llegar a causar anafilaxia.

El diagnóstico se realiza mediante la combinación de test serológicos con antígeno 5 y antígeno B (Anticuerpos frente a *E. granulosus* por hemaglutinación indirecta o ELISA) en presencia de un cuadro clínico y radiológico compatible. A veces es necesario la aspiración del material quístico o la biopsia para el diagnóstico definitivo.

El tratamiento de elección es el quirúrgico mediante lobectomía, resección en cuña o pericistectomía. La instilación intraoperatoria de agentes como suero salino hipertónico, cetrimida o etanol no han demostrado su utilidad. Sin embargo el tratamiento pre y postquirúrgico para evitar infecciones secundarias con albendazol (10-15 mg/Kg/d en 2 dosis, usualmente 800 mg/d) o mebendazol (40-50 mg/kg/d en 3 dosis, dosis máxima 6 g/d) durante 3-6 meses, sí han demostrado utilidad, principalmente si existe rotura del quiste de forma accidental o iatrogénica. La hepatotoxicidad es el principal efecto secundario (1-5%) y aunque los niveles séricos de estos fármacos no se correlacionan con la aparición de efectos secundarios, se recomienda valorar niveles séricos 4 horas tras la dosis matutina de albendazol a las 2 semanas (650-3000 nmol/ml) y mebendazol al mes (250 nmol/ml). Un nuevo benzimidazol, el oxfendazole, ha demostrado su utilidad in vitro y está en estudio in vivo.

La mortalidad postquirúrgica es de un 0,5 a un 4% en la primera cirugía pero aumenta si el paciente precisa intervenciones posteriores. La recurrencia ocurre entre el 2 y el 10% aunque ello depende del tamaño y número de los quistes.

Tras la resolución del cuadro se recomiendan valoraciones radiológicas periódicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benson, CA, Kaplan, JE, Masur, H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40:S131.
2. Current challenges in the diagnosis and management of invasive fungal infections: report from the 15th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host: Thessaloniki, Greece, 22-25 June 2008
3. de Bruyn, G, Whelan, TP, Mulligan, MS, et al. Invasive pneumococcal infections in adult lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:1366.

4. Kauffman, CA, Malani, AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9:435.
5. Kaiser P, et al. Invasive aspergillosis in non-neutropenic patients, *Eur J Intern Med* (2009)
6. Kovacs, JA, Gill, VJ, Meshnick, S, Masur, H. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *JAMA* 2001; 286:2450.
7. L.P. Nicod, et al. Fungal infections in transplant recipients. *Eur Respir J* 2001; 17: 133-140.
8. Vlahakis N.E. Aksamit T. R. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Mayo Clinic Proceedings*; Sep 2001; 76, 9
9. Wheat, LJ, Conces, D, Allen, SD, et al. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25:129.
10. Wazir, JF, Ansari, NA. *Pneumocystis carinii* infection. Update and review. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:1023.

13. Fibrosis pulmonar idiopática

D. Kopecna, J. Gaudó Navarro, C. Wagner Struwing, A. Sueiro Bendito

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo muy amplio y heterogéneo de entidades que afectan predominantemente a las estructuras alveolo-intersticiales del pulmón y, a menudo a las vías respiratorias y a la vasculatura pulmonar presentando manifestaciones comunes en la clínica, radiología y función respiratoria^{1,2,3}.

Entre las EPID, es la **fibrosis pulmonar idiopática (FPI)** la entidad más frecuentemente diagnosticada. La FPI, conocida también como alveolitis fibrosante criptogénica (AFC), es una enfermedad grave y progresiva, de etiología desconocida, con una supervivencia media de dos a cuatro años desde el diagnóstico, con supervivencia del 20% de los pacientes, en ausencia de tratamiento^{4,5}.

DIAGNÓSTICO

En la tabla 1 se resumen los criterios diagnósticos de la FPI.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la fibrosis pulmonar idiopática

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

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID
- Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y/o alteración del intercambio de gases; aumento de (A-a)O₂ en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO
- Alteraciones típicas de la enfermedad en la radiografía de tórax o TACAR

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

Criterios mayores

- Exclusión de otras causas conocidas de EPID
- Alteraciones en la exploración funcional respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva y alteración del intercambio de gases; aumento de (A-a)O₂ en reposo o en las pruebas de esfuerzo o disminución de la DLCO
- Alteraciones típicas de la enfermedad en la TACAR
- Ausencia de alteraciones en la biopsia transbronquial o en el lavado broncoalveolar que indiquen un diagnóstico alternativo

Criterios menores

- Edad superior a los 50 años
- Disnea de esfuerzo de comienzo insidioso, no explicada por otra causa
- Duración de los síntomas superior a 3 meses
- Estertores crepitantes bibasales, inspiratorios y persistentes

EPID: enfermedades pulmonares intersticiales difusas; (A-a)O₂: gradiente alveoloarterial de O₂; DLCO: capacidad de transferencia pulmonar de CO; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución. La biopsia pulmonar quirúrgica es preceptiva en pacientes candidatos a trasplante pulmonar o en candidatos a ensayos clínicos.

TRATAMIENTO

En la actualidad existen numerosas cuestiones que plantean controversias respecto a la aproximación terapéutica de la FPI^{6,7}:

¿qué pacientes deberían ser tratados?

¿cuándo se debería iniciar o suspender la terapia?

¿cuál sería la mejor terapia?

¿cómo controlar más eficazmente la respuesta al tratamiento?

Es necesario un individualizado análisis de cada paciente, sopesando los posibles riesgos y beneficios de iniciar tratamiento, y teniendo muy presentes posibles comorbilidades. Aunque no existen criterios estrictos para iniciar o retirar un tratamiento, algunos autores definen un perfil de mayor riesgo pre-tratamiento. Tabla 2.

TABLA 2. Factores de mayor riesgo pre-tratamiento.

-
- Género masculino.
 - Disnea moderada a severa con el ejercicio.
 - Historia de tabaquismo severo.
 - Moderada a severa alteración de la función pulmonar en el momento de la presentación.
 - Predominio neutrofílico en lavado broncoalveolar (LBA) y un predominio de imágenes en panal de abeja en el TACAR.
-

También algunos autores citan otras características para obtener una supervivencia más favorable, que justificaría iniciar una terapia más agresiva de entrada¹⁰⁻¹⁵. Tabla 3.

TABLA 3. Factores asociados a un mejor pronóstico de la FPI:

-
- Género femenino.
 - Edad < 50 años.
 - Periodo sintomático corto (<1 año) con menor disnea y función pulmonar preservada.
 - Presencia de vidrio deslustrado en la TAC.
-

¿CUANDO INICIAR/SUSPENDER TRATAMIENTO?

Debido a que la tasa de progresión de la enfermedad es variable, algunos autores sugieren documentar el grado de evolución de la fibrosis antes de iniciar un tratamiento. Datos obtenidos de la parte procedente del placebo de los principales ensayos clínicos realizados, sugieren que la tasa de disminución de la FVC entre los pacientes no tratados es de aproximadamente 150 a 200 ml por año¹⁶. Existen por otra parte pruebas cada vez más concluyentes sobre una mayor respuesta al tratamiento en las fases más tempranas de la enfermedad¹⁷⁻¹⁸.

La duración del tratamiento es desconocida, aunque por lo general ha de continuarse durante al menos un año, si bien algunos autores sugieren que dos años de tratamiento podría ser más eficaz en el mantenimiento de la remisión, y algunos escasos respondedores serían subsidiarios de dosis bajas de tratamiento indefinido.

El tratamiento ha de suspenderse generalmente tras haber realizado una terapia de prueba adecuada (normalmente de tres a seis meses), si no exis-

te una clara mejoría, o bien si han aparecido efectos secundarios graves. En la tabla 4 se reflejan las variables para valoración de la respuesta al tratamiento.

TABLA 4. Valoración de la respuesta al tratamiento.

Respuesta favorable (2 o más de los siguientes criterios documentados en 2 visitas consecutivas en un periodo de 3-6 meses):

- Mejoría de los síntomas (disnea y tos)
- Mejoría de las anomalías radiológicas
- Mejoría de 2 ó más de los siguientes parámetros:
 - $\geq 10\%$ de incremento de TLC ó FVC
 - $\geq 15\%$ de incremento de DLCO
 - $\geq 4\%$ ó normalización en la saturación arterial de O₂ durante el ejercicio
 - $\geq 4\text{mmHg}$ ó normalización en la PaO₂ durante el ejercicio

Estable:

- $< 10\%$ cambios en TLC o VC
- $< 15\%$ cambio en DLCO
- No cambios en la saturación de O₂ ($<4\%$ de incremento) o PaO₂ durante la prueba de esfuerzo reglada

Fracaso terapéutico:

- Incremento de síntomas (disnea y tos)
- Acentuación de opacidades en la radiografía de tórax o TACAR, especialmente desarrollo de pulmón en panal o signos de hipertensión pulmonar
- Evidencia de deterioro de 2 o más de los siguientes:
 - Reducción $\geq 10\%$ en TLC o VC
 - Reducción $\geq 15\%$ en DLCO
 - Reducción $\geq 4\%$ en saturación de O₂
 - Aumento $\geq 4\text{mmHg}$ en P(A-a O₂) durante reposo o prueba de esfuerzo reglada

No hay datos suficientes para hacer recomendaciones de tratamiento definitivo¹⁹. No obstante, el mal pronóstico de la enfermedad, y las ocasionales respuestas beneficiosas en algunos pacientes justifican la **terapia "ESTANDAR"** de combinación con **prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína (NAC)**.^{20,21} Tabla 5. Además ha de incluirse la rehabilitación pulmonar y la oxigenoterapia en el tratamiento integral de estos pacientes²².

También todos los pacientes candidatos deben ser referidos para evaluación de trasplante pulmonar en el momento del diagnóstico.

TRATAMIENTO ESTANDAR

TABLA 5. Tratamiento estándar.

Glucocorticoides (Prednisona o equivalente)

0,5mg/kg de peso/día, vía oral, 4 semanas

0,25mg/kg de peso/día, 8 semanas

Disminuir la dosis hasta 0,125mg/kg de peso/día o 0,25mg/kg de peso/días alternos
Asociar azatioprina

2-3mg/kg de peso/día. Dosis inicial: 25-50mg/día. Dosis máx.: 150mg/día

Incrementar la dosis 25-50mg cada 1-2 semanas

N-ACETILCISTEÍNA (NAC) – antioxidante. Un estudio multi-nacional (IFIGENIA) con 155 pacientes, donde se valoraba utilizar NAC (1800mg/día) vs. placebo, además de un tratamiento estándar con glucocorticoides e inmunosupresores (prednisona y azatioprina, respectivamente) mostró favorables conclusiones: la eficacia de la NAC tras 12 meses de tratamiento, mejorando la capacidad vital en un 9% y la DLCO un 24%. También se constató la buena tolerabilidad de la NAC en altas dosis -similar a la del placebo-, y una reducción significativa de los signos de toxicidad medular por azatioprina en el grupo de pacientes que incluían NAC. La mortalidad no se vió modificada significativamente en ambos grupos (9 frente a 11%)¹⁹. Finalmente, y a pesar de los datos favorables de este fármaco, se precisa de más ensayos controlados con placebo, que evalúen la eficacia de la NAC como monoterapia.

NUEVOS FÁRMACOS

Recientemente varios agentes antifibróticos se encuentran bajo investigación, dado que los hallazgos histopatológicos predominantes en la FPI son los focos fibroblásticos y la deposición de colágeno, en presencia de una mínima infiltración de células inflamatorias²³⁻²⁵.

a) Antagonistas de los receptores de la endotelina I (Bosentán). Se ha sugerido que el aumento de la producción de endotelina (ET) contribuye a la génesis de la FPI. Se ha observado que el sistema paracrino pulmonar está activado en modelos animales de fibrosis pulmonar, y se ha encontrado un aumento de la ET-1 en el epitelio de la vía aérea y en los neumocitos tipo II en pacientes con FPI, en comparación con sujetos sanos y con pacientes con fibrosis no específica.

El bosentán tiene una elevada afinidad, tanto por los receptores ETA como por los ETB, y bloquea la unión de la ET-1. En modelos experimentales de fibrosis pulmonar, el fármaco ejerce efectos antifibróticos –disminuyendo la cantidad de deposición de colágeno-, además de sus conocidos efectos vasodilatadores pulmonares. En un ensayo fase 2 multicéntrico, randomizado, controlado con placebo llevado a cabo en 158 pacientes, **-BUILD 1- (Bosentan Use in Interstitial Lung Disease)** (18), no hubo diferencia en la capacidad de ejercicio, medida por el test de seis minutos marcha durante el año de seguimiento del estudio. Sin embargo, sí parecía observarse una tendencia hacia el retraso del deterioro clínico (36.1% en el grupo placebo versus 22.5% en el grupo a favor del bosentán; $p=0.076$), suponiendo una reducción del riesgo relativo del 38%. En la actualidad, el estudio en fase III BUILD 3 pretende confirmar estos hallazgos.

b) Pirfenidona.- La pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona es un agente antifibrótico que inhibe el efecto de citoquinas profibróticas en los fibroblastos pulmonares, bloqueando el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β).

Un estudio en fase II realizado en 54 pacientes con marcado deterioro de su función pulmonar, mostró una estabilización tras el inicio del tratamiento con pirfenidona.

Otro ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo de pirfenidona (1800 mg / día) versus placebo, se llevó a cabo en

107 pacientes japoneses con FPI. No se modificó la saturación arterial de oxígeno (SpO₂) en el test de 6 minutos marcha –variable principal del estudio-, al no mostrarse diferencias significativas a los seis meses (0,6 frente a -0,5%) y nueve meses (0,5 frente a -0,9%). Parece además que el subgrupo de pacientes con menor severidad inicial se beneficiaba más de este fármaco.

Por otra parte se observó un efecto positivo del tratamiento en los objetivos secundarios de valoración, incluyendo un aumento en la capacidad vital a los nueve meses (-0,03 frente a -0,13 litros), así como un menor número de episodios de exacerbación aguda de la FPI (14% por ciento frente a ninguno). Finalmente el estudio fue abortado a favor de la utilización de pirfenidona debido a la disminución del número de exacerbaciones agudas en el grupo del fármaco. En general se trata de un producto bien tolerado, y se utiliza a dosis de hasta 40 mg / kg / día (hasta un máximo de 3600 mg / día), habitualmente en dosis divididas. Sus efectos adversos incluyen exantema (fotosensibilidad), malestar abdominal, dispepsia, anorexia, náuseas y fatiga²⁶. Recientes comunicaciones (ATS 2009) de dos estudios en fase III (CAPACITY) muestran efectos beneficiosos en términos de deterioro de FVC y deterioro clínico (representando un reducción relativa del 32% en CAPACITY 2 y un 10% en CAPACITY 1).

c) Inhibidores de tirosinquinasa (imatinib).- El mesilato de imatinib es un inhibidor de las proteinquinasa que muestra actividad contra la tirosinquinasa Bcr-Abl, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y el receptor c-kit de la tirosinquinasa. Se usa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y de varios tumores digestivos, y posee también efectos antifibrogénicos. Algunos estudios demuestran que el imatinib protege contra la fibrosis inducida por bleomicina y por radiaciones en modelos animales. Actualmente se encuentra en fase de ensayos clínicos específicos para la FPI, y se han documentado también algunos casos de neumonitis intersticial tras su empleo²⁷.

d) Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (etanercept). Un reciente ensayo multicéntrico en 88 pacientes utilizando etanercept no mostró beneficio al año frente al placebo²⁸.

EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPID

Los pacientes con FPI pueden sufrir un deterioro agudo secundario a infecciones, embolia pulmonar, neumotórax, insuficiencia cardíaca, etc.

La clínica característica principal es el empeoramiento agudo o subagudo de la disnea durante días a semanas, pero generalmente en un plazo inferior a 30 días. Tos, fiebre y síntomas de pseudogripales también pueden estar presentes. Puede asimismo desarrollarse una insuficiencia respiratoria grave y requerirse ventilación mecánica.

Un grupo de consenso ha propuesto una serie de 5 criterios para definir una exacerbación aguda de la FPI (Tabla 6). Los pacientes que no cumplen los 5 criterios, deben ser calificados de “sospecha de exacerbación aguda”^{29,30}.

TABLA 6. Criterios de exacerbación aguda de la FPI.

-
- Aumento de disnea (< 1 mes).
 - TACAR: Infiltrados vidrio deslustrado bilaterales.
 - Ausencia de infección respiratoria (análisis aspirado endotraqueal o LBA).
 - Ausencia de insuficiencia cardíaca, TEP.
 - Ausencia de otras causas con cuadro clínico similar (sepsis, aspiración, pancreatitis, etc.)
-

El tratamiento de estas exacerbaciones suele incluir antibióticos de amplio espectro y altas dosis de glucocorticoides (por ejemplo, prednisona 1 mg/kg de peso o metilprednisolona 1 a 2 g por día por vía intravenosa), aunque no existen todavía evidencias científicas beneficiosas para ello.

La tasa de mortalidad hospitalaria puede alcanzar hasta el 78%. En los pacientes que sobreviven, la repetición del episodio exacerbación aguda es la norma común, y generalmente desemboca en la muerte^{31,32}.

TRASPLANTE PULMONAR

Aparece como una terapéutica alternativa en pacientes con fibrosis pulmonar menores de 65 años y sin comorbilidades severas.

La tasa de supervivencia para el trasplante de pulmón en la FPI es del 40 a 50% a los 5 años, lo cual es ligeramente inferior a la de otras entidades. Aunque el trasplante unipulmonar ha sido el procedimiento estándar para la FPI, el trasplante pulmonar bilateral parece tener mejor supervivencia a largo plazo³⁴⁻³⁸. Como los pacientes con FPI tienen la más alta tasa de mortalidad entre los grupos en lista de espera de trasplante, por esta razón, debe considerarse la remisión del paciente a un centro trasplantador, incluso antes de confirmar el grado de respuesta a la terapia médica inicial planteada.

La hipertensión pulmonar secundaria preoperatoria leve a moderada aumenta el riesgo de lesiones reperfusión, pero no parece afectar a la supervivencia en un pequeño estudio retrospectivo³³.

El Grupo sobre Fibrosis Pulmonar de Manchester ha realizado un pormenorizado análisis con curvas ROC, estableciendo la sensibilidad y la especificidad de varios parámetros simultáneos, como predictores de supervivencia pretrasplante. Los datos obtenidos sugieren que la combinación de valores de DLCO del 39% del valor previsto y una puntuación asignada de 2,25 en la TCAR proporcionan una sensibilidad y una especificidad del 82 y el 84%, respectivamente, para discriminar supervivientes de no supervivientes a los 2 años del diagnóstico³⁴.

FUTURAS ORIENTACIONES

Como se ha comentado, las opciones terapéuticas disponibles actualmente para el tratamiento de FPI son claramente insuficientes. Sólo se obtiene respuesta favorable en un reducido subgrupo de pacientes, y la supervivencia es escasa, incluso en este grupo respondedor. Además, todos estos fármacos no están exentos de efectos secundarios significativos. Por estas razones, se precisan nuevos abordajes más eficaces y con un bajo nivel de toxicidad^{35,36}.

a) Anticoagulación. Se ha postulado que existe un estado protrombótico en los pacientes con FPI, y que éste podría contribuir a la mortalidad.

Esta hipótesis fue probada en un ensayo no ciego, en el que 56 pacientes con FPI fueron hospitalizados debido al empeoramiento de su disnea. Todos ellos fueron asignados aleatoriamente a recibir prednisona sola o bien prednisona con anticoagulación a largo plazo. Se observó una mejoría significativa en la supervivencia, encontrándose a los tres años de seguimiento un beneficio de supervivencia en el grupo de tratamiento anticoagulante (63 versus 35%). La mortalidad asociada con exacerbaciones agudas posteriores también fue menor en el grupo de tratamiento anticoagulante, aunque no se objetivaron pruebas confirmatorias de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.

No obstante, permanecen algunos interrogantes metodológicos en este interesante trabajo^{19,37}. La incidencia de exacerbación aguda fue mayor de lo que es habitual (64% en el grupo placebo, y la mediana de supervivencia en el grupo placebo (399 días) fue menor que la reportada en las últimas cohortes de FPI. Por lo tanto, parece que podría existir un sesgo de selección hacia las formas de enfermedad más severas, como también podría haberlo en la aleatorización, puesto que hubo una retirada del 26% de los pacientes en el grupo de tratamiento anticoagulante después de la misma^{37,38}.

b) Reflujo gastroesofágico crónico y microaspiración.- Hasta un 90% de los pacientes con FPI presentan reflujo gastroesofágico (RGE)^{39,40}. La hipótesis de que el RGE es un factor de riesgo importante para el desarrollo y / o progresión de la FPI defendida por algunos autores. La prevalencia y la gravedad de este fenómeno se evaluó en 31 pacientes con FPI, mostrando escasa sintomatología del mismo. Otra serie de cuatro pacientes con FPI encontró que la supresión adecuada del RGE (determinado por pH-metría de 24 horas) se asoció con estabilización de la enfermedad. Estas observaciones sugieren que el tratamiento del RGE puede ser una consideración importante a la hora de abordar esta patología⁴⁰⁻⁴³.

c) Inmunomodulación. Aunque todavía queda mucho para aprender acerca de las funciones de las diversas citoquinas y factores de crecimiento en el complejo proceso de la fibrosis pulmonar, es evidente que estos agentes desempeñan un papel fundamental^{36,44}. Por lo tanto, inhibidores específicos de citoquinas fibrogénicas o de factores de crecimiento podrían ayudar a retrasar el proceso fibrótico^{45,46}. Otra posible estrategia podría consistir en interferir con el proceso de atracción leucocitaria hacia el pulmón⁴⁴. Las moléculas de adhesión leucocitaria desempeñan un papel importante en este proceso, y anticuerpos frente a esas moléculas de adhesión parecen prevenir la deposición de colágeno en un modelo animal de lesión pulmonar.

d) Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en la FPI.- La HAP está presente entre el 20 y el 40% de los pacientes con FPI que son referidos para evaluación de un trasplante pulmonar. Las cifras de presión arterial pulmonar (PAP) no son especialmente elevadas en estos pacientes, en comparación con otras patologías como la sarcoidosis o la histiocitosis X. Por otra parte la HAP en la FPI implica claramente un peor pronóstico, incluida la disminución de la capacidad de ejercicio y el aumento de la mortalidad antes y después del trasplante pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collol L, Sueiro A, Ancochea J. Manual de Neumología Clínica. Editorial Luzán 1999: 309-321.
2. Raghu G, Chang J. Idiopathic pulmonary fibrosis: current trends in management. *Clinics in Chest Medicine* 2004; 25 (4): 621 – 637.
3. Ruiz MA, Xaubet A, Ancochea J. Fisiología y Biología Respiratorias. Editorial Ergón 2007: 417- 442.
4. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-92.
5. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84.
6. Shah NR, Noble P, Jackson RM et al. A critical assessment of treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 167-74.
7. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 190-4.
8. Bone RC, Petty TL. 1995 Year Book of Pulmonary Disease. Mosby Year Book, St. Louis, 1995.
9. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063-72.
10. Lynch DA, David Godwin J, Safrin S et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488-93.
11. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 450-4.
12. Lee JS, Im JG, Ahn JM et al. Fibrosing alveolitis prognostic implication of ground-glass attenuation at high-resolution CT. *Radiology* 1992; 184: 451-4.
13. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1076-82.
14. Wells, AU, du Bois, RM. Prediction of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 637-9.
15. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP 3rd et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001; 110: 278-82.
16. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-7.
17. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-33.
18. King TE, Behr J et al. BUILD-I: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75-81.
19. Walter N, Collard HR et al. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 330-8.
20. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
21. Demedts M, Behr J, Buhl R et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.

22. Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8;(4): CD006322.
23. Wilkes DS. Clinical year in review III: Idiopathic pulmonary fibrosis, occupational medicine, and lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 751-4.
24. Verma S, Slutsky AS. Idiopathic pulmonary fibrosis - new insights. *N Engl J Med* 2007; 356: 1370-2.
25. Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 2007; 132: 1311-21.
26. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
27. Garneau-Tsodikova S, Thannickal VJ. Protein kinase inhibitors in the treatment of pulmonary fibrosis. *Curr Med Chem* 2008; 15: 2632-40.
28. Ganesh Raghu, Brown K., Costabel U, Cottin V et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 948-955.
29. Collard HR, Moore BB et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
30. Kim DS, Park JH et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-50.
31. Hyzy R, Huang S, Myers J et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 1652-8.
32. Olson AL, Huie TJ, Groshong SD et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest*. 2008; 134: 844-50.
33. Fitton TP, Kosowski TR, Barreiro CJ et al. Impact of secondary pulmonary hypertension on lung transplant outcome. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1254-9.
34. Gaudó Navarro J, Pacheco Galvan A, Máiz Carro. Actualización de criterios para trasplante pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 251-2.
35. Davies HR, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment options. *Am J Respir Med* 2002; 1: 211-24.
36. Selman M, Thannickal VJ, Pardo A et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches. *Drugs* 2004; 64: 405-30.
37. Kinder BW, Collard HR, King TE Jr. Anticoagulant therapy and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 130: 302-3.
38. Kubo H, Nakayama K, Yanai M et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-82.
39. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804-8.
40. Sweet MP, Hoopes C, Golden J et al. Prevalence of delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux in patients with end-stage lung disease. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1570-1.
41. Sweet MP, Patti MG, Leard LE et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1078-84.
42. Raghu G, Yang ST, Spada C et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129: 794-800.
43. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.

44. Davies HR, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment options. *Am J Respir Med* 2002; 1:211-24.
45. Giri SN, Hyde DM, Hollinger MA. Effect of antibody to transforming growth factor beta on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 1993; 48:959-66.
46. Piguet PF, Rosen H, Vesin C et al. Effective treatment of the pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica with anti-CD 11 antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 435-41.

14. Neumonías intersticiales idiopáticas

E. Ojeda Castillejo, J. García Angulo
L. Puente Maestu, F. González Aragoneses

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

Introducción

Las Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII) son procesos generalmente de etiología desconocida que se engloban dentro del grupo de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID), y tienen como característica común el engrosamiento del intersticio por un infiltrado de células inflamatorias, acompañado o no de fibrosis¹. A lo largo de los años se han intentado numerosas clasificaciones morfológicas pese a lo cual algunas entidades carecen todavía de una definición incuestionable debido, fundamentalmente a las dificultades para discernir histológicamente si se trata de procesos distintos o de variaciones del mismo proceso. En todas ellas los tres pilares diagnósticos son la clínica, la radiología y la anatomía patológica, que en individuos inmunocompetentes cuya clínica y radiología sugieran fuertemente uno de estos procesos en concreto puede no ser necesaria². En este capítulo analizaremos las características y el tratamiento de las NII definidas según la clasificación de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society, excluyendo la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

Neumonía Intersticial Inespecífica

Previamente se englobaba dentro del diagnóstico de FPI, y su separación ha sido uno de las novedades más significativas en la clasificación de las NII. Su diferenciación de dicha FPI tiene mucha importancia, dado el mejor pronóstico de la neumonía intersticial inespecífica (NINE), siendo posible incluso la recuperación completa⁶.

Hasta en el 60% de los casos no se identifica una etiología (idiopática), aunque algunos estudios recientes parecen relacionarla con el consumo de tabaco³. También se ha visto asociada a conectivopatías, alveolitis alérgicas extrínsecas, fármacos o infección por HIV donde puede presentarse hasta en el 38% de los casos, en bastantes casos sin imagen radiológica aparente⁸.

Desde el punto de vista anatomo-patológico se dividen en tres grupos: grupo I, con predominio de inflamación, grupo II, similar grado de inflamación y fibrosis, y grupo III, con predominio de fibrosis¹. Un aspecto que complica la clasificación es que en aproximadamente el 20% de los pacientes se puede identificar un patrón claro de NINE en un lóbulo, mientras que la biopsia de otro es más típica de NIU/FPI, en estos casos la historia natural es similar a la de la NIU/FPI.

LA NINE suele aparecer en la cuarta y quinta décadas de la vida y a diferencia de las otras enfermedades intersticiales pulmonares, puede verse en niños⁴. Los síntomas cursan de forma subaguda (lo que en cierta medida la

diferencia de la evolución más insidiosa del resto de NII descritas)¹ con disnea progresiva, tos seca y síntomas sistémicos como astenia, fiebre (hasta en 1/3 de los casos), pérdida de peso o un cuadro pseudogripal. Si se asocia a una colagenopatía subyacente pueden presentarse el cuadro clínico propio de la enfermedad de base. A la auscultación son característicos los crepitantes similares a los de la neumonía intersticial usual, pero las acropaquias se ven con relativa poca frecuencia (10-35%). Las pruebas funcionales respiratorias están alteradas en aproximadamente el 80% de los casos y presentan un patrón restrictivo con una DL_{co} baja y desaturación con el ejercicio. No son esenciales para el diagnóstico pero son útiles para monitorizar la evolución. En la radiografía de tórax y la tomografía Axial de alta resolución (TACAR) predominan las imágenes reticulares, bronquiectasias de tracción, pérdida de volumen lobar e imágenes en vidrio deslustrado de localización casi siempre en las bases. A diferencia de la neumonía intersticial usual (fibrosis pulmonar idiopática), no suele observarse, panalización, por lo que si está presente es más probable que sea una NIU/FPI. Las imágenes en vidrio deslustrado bibasales que respetan la región subpleural son el hallazgo radiológico más característico de esta enfermedad, aunque este patrón radiológico no es exclusivo ni el más frecuente⁶. A diferencia de la NIU/FPI, en la NINE la precisión de la TACAR para realizar el diagnóstico, en torno al 65%, no es suficientemente alta, se ha comunicado que en la NINE el recuento de linfocitos en el LBA es mayor que en la NIU/FPI, pero este hallazgo es muy variable y en todo caso la linfocitosis es un dato muy inespecífico. El lavado puede ser útil cuando en el diagnóstico diferencial del proceso se sospeche hemorragia, neoplasias o infecciones pulmonares.

Dadas las implicaciones terapéuticas y la baja precisión diagnóstica del conjunto clínico radiológico, cuando se sospeche esta enfermedad es muy recomendable hacer una biopsia pulmonar y hacerla de más de un lóbulo ya que lo que diferencia la NINE de la NIU/FPI es la homogeneidad temporal de las lesiones y, como dijimos antes, si la histología de diferentes lóbulos es diferente el pronóstico se asemeja más a esta última.

Neumonía Organizada Criptogénica

Previamente conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), es una entidad claramente diferenciada en la que clínicamente predominan las características de neumonía, lo que ha motivado que más que una enfermedad de la vía aérea se considere una enfermedad intersticial. La etiología y patogenia de esta dolencia son desconocidas. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen una proliferación excesiva de tejido de granulación en el interior de las vías aéreas (bronquiolitis proliferativa) y conductos alveolares acompañada de inflamación crónica de los alvéolos circundantes, Esta neumonía organizada es el componente que fundamentalmente determina las manifestaciones clínicas y radiológicas de la enfermedad⁶.

La neumonía organizada criptogénica (NOC) se presenta más frecuentemente entre los 50 y 60 años. El cuadro clínico es similar en muchas ocasiones al de una neumonía adquirida en la comunidad. Hasta en un 50% de los casos el enfermo refiere un cuadro pseudogripal previo con fiebre, astenia, fatiga y tos. Los síntomas principales al diagnóstico son tos no produc-

tiva, disnea de esfuerzo y pérdida significativa de peso. El examen físico muestra crepitantes y a veces sibilancias. Hasta en un 1/4 de los pacientes es normal. Es frecuente que se acompañe de leucocitosis y velocidad de sedimentación muy elevada. Los auto-anticuerpos suelen estar bajos. Lo típico en la espirometría es una restricción leve o moderada, pero en hasta un 20% de los casos se puede ver una obstrucción acompañante y ocasionalmente la función puede ser normal. La radiología y el TACAR muestran múltiples condensaciones alveolares irregulares, opacidades en vidrio deslustrado o pequeños nódulos uni- o bilaterales, más abundantes en las zonas periféricas y en las bases, que son típicamente persistentes. En ocasiones puede haber una sola imagen nodular (neumonía organizada focal). En el Lavado Broncoalveolar (LBA) se observa una marcada linfocitosis con disminución del cociente T4/T8. De nuevo, el diagnóstico se basa en el hallazgo en una biopsia de las características anatomopatológicas típicas en un contexto clínico radiológico compatible

Neumonía intersticial aguda

Se trata de una enfermedad rara y fulminante descrita originalmente por Hamman y Rich en 1935. La neumonía intersticial aguda (NIA) aparece generalmente en sujetos previamente sanos y se caracteriza por la aparición súbita y rápidamente progresiva de infiltrados pulmonares difusos que se asemejan al síndrome del distress respiratorio agudo del adulto (SDRA), llegándose a considerar una forma idiopática de presentación éste⁴. Su etiología es desconocida y patogenia está por dilucidar. Desde el punto de vista histológico se pueden identificar tres fases, las alteraciones de la fase inicial exudativa están peor definidas y parecen consistir en membranas hialinas con microtrombosis vascular, posteriormente (fase proliferativa) se observa hiperplasia de neumocitos II, septos alveolares muy engrosados por edema y un infiltrado compuesto por células inflamatorias y fibroblastos y finalmente (fase fibrótica crónica) aparecen fibrosis y panalización^{1,6}. Una característica importante de las lesiones en la fase proliferativa es su uniformidad temporal reflejo de una lesión pulmonar difusa producida por un agente único en un momento concreto. La mayoría de los casos descritos se han presentado después de los 40 y no parece haber asociación con fumar. El comienzo de la enfermedad es, como hemos dicho ya, abrupto con fiebre, tos y disnea que entre 1 y 3 semanas puede llevar a producir insuficiencia respiratoria severa⁵. La mortalidad es muy alta, de hasta el 70%⁷. Sólo el 60% de los supervivientes recuperan la función pulmonar o permanecen estables, mientras que el 40% evolucionan a fibrosis. Los análisis rutinarios de sangre son poco útiles para el diagnóstico, La radiografía y la TACAR son similares a los del SDRA con patrón en "vidrio deslustrado" difuso bilateral y con frecuencia consolidación confluyente y difusa (fase exudativa). Finalmente, en fases más avanzadas de la enfermedad, pueden aparecer bronquiectasias por tracción y panalización. El diagnóstico suele requerir de biopsia pulmonar y se basa en un cuadro clínico de SDRA idiopático y una histología que muestre el patrón característico de la fase proliferativa. La broncoscopia con LBA puede ser útil para reducir las posibilidades diagnósticas como hemorragias agudas, neumonías eosinofílicas agudas o infecciones y en ocasiones la NOC. El diagnóstico diferencial además incluye concetivopatías como la

neumonitis lúpica y la neumonías intersticiales descamativa o usual de las que se diferencia por el curso clínico.

Bronquiolitis respiratoria asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

La bronquiolitis respiratoria de los fumadores es una lesión pulmonar bien caracterizada consistente en la inflamación de la pared de los bronquiolos terminales y respiratorios que se piensa que guarda relación con el desarrollo de EPOC. Además de este proceso en pacientes fumadores y exfumadores se ha descrito otro distinto la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa (BR/EPID), que probablemente representa una forma más severo de lesión por tabaco, en el que la inflamación se extiende desde los bronquiolos respiratorios a los alvéolos adyacentes. Estas lateraciones pueden ser muy sutiles y pasar desapercibidos si no se buscan específicamente en las biopsias. Entre las lesiones también puede observarse enfisema centrolobulillar debido también al tabaco⁵. La enfermedad se da exclusivamente en fumadores de más de 30 paquetes/año y predomina en los varones en una proporción 2:1¹. Los pacientes suelen estar en los 30 ó 40 años y el cuadro se caracteriza por tos y disnea de curso subagudo. Otras formas raras de debut son el neumotórax, la hemoptisis o incluso insuficiencia respiratoria. En una serie de 79 neumotórax espontáneos en fumadores, el 90 % tenían esta enfermedad⁹. A la auscultación se suelen oír crepitantes finos, teleinspiratorios y bibasilares. Los análisis rutinarios son anodinos y en la espirometría, aunque a veces es normal, se suele encontrar un patrón mixto con un aumento del volumen residual, ligera disminución de la DL_{co} e hipoxemia leve o moderada en reposo o con ejercicio. En el 70% de los casos la radiografía de tórax muestra infiltrados reticulonodulares tenues, engrosamiento de las paredes bronquiales, del intersticio peribroncovascular, e incluso opacidades pequeñas regulares o irregulares o lesiones periféricas en anillo. En la TACAR podemos observar imágenes en vidrio deslustrado difusas o irregulares, pequeños nódulos con atrapamiento aéreo, engrosamiento del intersticio inter- o intralobulillar, engrosamiento de las paredes bronquiales y bullas periféricas⁵. El diagnóstico se basa en un cuadro clínico y radiológico compatible en el que la biopsia pulmonar sirve para confirmar el diagnóstico y sobre todo para descartar procesos mas graves como la NIU/FPI. Los diagnósticos diferenciales a realizar en esta patología son: la neumonía intersticial descamativa, fibrosis peribronquiolar con hiperplasia del epitelio, histiocitosis de células de Langerhans, hemorragia pulmonar y ocasionalmente la NIU/FPI¹.

Neumonía intersticial descamativa

La Neumonía intersticial descamativa (NID) es una entidad clínicopatológica diferenciada que difiere sustancialmente de la NIU/FPI. La anatomía patológico de la NID muestra alveolos recubiertos de neumocitos cuboidales y el intersticio infiltrado por un número relativamente escaso de células entre las que se incluyen plasmocitos y eosinófilos aislados. Suele haber una fibrosis leve sin panalización. El hallazgo mas distintivo es la presencia de abundantes células mononucleares (macrófagos de fumador) en los espacios aéreos distales. Tiene similitudes con la BR/EPID, de tal forma que

algunos la consideran como una evolución de esta¹. Se distingue de la NIU/FPI en que las alteraciones son mucho menos abigarradas e intensas. Es una entidad relativamente poco frecuente que se asocia también al consumo de tabaco en más del 90% de los casos¹, aunque se han descrito casos en los que iba asociada a conectivopatías. Aparece en la cuarta y quinta décadas de la vida⁵ con un comienzo insidioso con disnea progresiva y tos seca. Ocasionalmente produce insuficiencia respiratoria grave, pero la supervivencia es de más del 70% a los 10 años. En la espirometría se observa un patrón restrictivo con disminución leve o moderada del DL_{CO} . La radiografía es normal en un 20% de los casos y se caracteriza por la presencia de infiltrados en vidrio deslustrado o reticulonodulares en las bases menos evidentes que en la NIU/FPI y sin panalización. En la TACAR se observa un patrón en vidrio deslustrado difuso, y puede existir engrosamiento de los septos alveolares. En el LBA existen macrófagos de fumadores con granos finos de pigmento parduzco con pequeñas partículas negras entreveradas.

Neumonía Intersticial Linfocítica

La neumonía intersticial linfocítica (NIL) es considerada como una entidad dentro del conjunto de trastornos linfoproliferativos del pulmón. Se caracteriza por la infiltración del intersticio a base de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos que a veces forman centros germinales e incluso granulomas no caseificantes. A medida que la enfermedad progresa se puede ver cierto grado de fibrosis y panalización. La demostración de la policlonalidad de los linfocitos B, ayuda a diferenciarlo de los linfomas. Los infiltrados de predominio de linfocitos T son muy raros y solo se han descrito en algunos casos de HIV. Se trata de una enfermedad rara que tan sólo en el 20% de los casos es idiopática. En sujetos sin VIH se asocia a enfermedades autoinmunes que cursan con hipergamaglobulinemia como síndrome de Sjögren (en un 25% de los casos), tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica activa. También se ha descrito una forma de NIL la enfermedad intersticial granulomatosa-linfocítica en la inmunodeficiencia variable común y se cree que pueda estar relacionada con el herpes virus humano tipo 8. También se ha visto NIL asociada a enfermedades infecciosas, sobre todo virales como el HIV (Es uno de los criterios que definen el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida pediátrico), virus de Epstein-Barr y el virus linfotrópico humano tipo I, un retrovirus. Los pacientes suelen presentarse con tos y disnea progresiva de meses de evolución, también puede presentar ocasionalmente pérdida de peso, fiebre, dolor pleurítico, artralgias y fatiga. En el examen físico se aprecia crepitantes y excepcionalmente (10%) acropaquias. Además pueden ser evidentes las manifestaciones de los procesos acompañantes. En los análisis de laboratorio hasta un 75% tienen una disproteína, generalmente una gamapatía policlonal, pero ocasionalmente puede ser monoclonal y en niños puede verse una hipogammaglobulinemia. Las pruebas funcionales muestran una restricción con disminución de la DLCO y a veces alteraciones marcadas del intercambio gaseoso con hipoxemia. Radiológicamente puede manifestarse de formas muy variadas con opacidades reticulares bibasales, nodulos, patrones alveolointersticiales difusos e incluso imágenes quísticas. En la TC se ve frecuentemente un

patrón en vidrio deslustrado, nódulos centrilobulillares, engrosamiento de los septos y quistes que es un hallazgo frecuente en las NIL y raro en los linfomas, además permite descartar derrame pleural y adenopatías que son raros en esta enfermedad. El LBA muestra un aumento de linfocitos T4, pero este hallazgo no es específico de esta enfermedad. La biopsia resulta definitiva para demostrar el infiltrado linfocitario policlonal, generalmente de células B difuso y multifocal, sin lesiones linfoepiteliales ni afectación pleural, a diferencia de lo que ocurre en el linfoma. El diagnóstico diferencial incluye el seudolinfoma, granulomatosis linfomatoidea, bronquiolitis folicular, angeitis y granulomatosis linfocítica benigna, neumonía intersticial de células plasmáticas, linfoma angioinmunoblástico de células T (linfadenopatía angioinmunoblástica), linfoma pulmonar primario, granulomatosis broncocéntrica y neumonitis por hipersensibilidad.

Neumonía fibrinoide organizada aguda

Descrita por primera vez en 2002 por Beasley et al, se trata de una patología sin criterios de NIA, bronquilitis obliterante ni neumonía eosinofílica. En este caso también hay acúmulo de fibrinoide, pero sin membranas hialinas, con una distribución parcheada, en "bolas", con leve engrosamiento de los tabiques alveolares y pocos linfocitos. Se asocia a enfermedades del colágeno, exposición a animales o laca, y cuando se presenta de forma aguda tiene un curso fulminante.

TRATAMIENTO:

Neumonía Intersticial inespecífica

El primer paso es retirar los fármacos o las exposiciones inhalatorias potencialmente causantes del proceso. En los casos con conectivopatías asociadas, el tratamiento de dichas enfermedades suele ser la guía para el tratamiento de la NINE. En los demás hay que tener en cuenta que sólo un 20% de los pacientes con NINE se estabilizan espontáneamente y por tanto la observación sólo puede justificarse en casos leves, para los pacientes con formas moderadas o avanzadas el tratamiento de elección son los glucocorticoides con o sin inmunosupresores. Los pacientes deben ser reevaluados a los 3-6 meses de iniciar el tratamiento o antes si refieren empeoramiento clínico valorando la mejoría clínica, radiológica y sobre todo funcional (Capacidad vital, difusión y desaturación con el ejercicio). No existen datos prospectivos sobre el tratamiento, pero revisiones retrospectivas de estudios observacionales indican que los glucocorticoides son efectivos, principalmente en la forma celular¹⁰. La dosis recomendada de Prednisona o su equivalente es de 1 mg/ kg de peso hasta un máximo de 60mg/día durante 1 mes seguido de 40 mg/día durante otros dos meses. En pacientes graves que requieren hospitalización se ha recomendado metilprednisonona en pulsos de 1g IV tres días, seguido de prednisona oral como se recomienda mas arriba. En sujetos cuya enfermedad se estabiliza o mejora la dosis de prednisona se disminuye a razón de 10 mg cada 15 días hasta hasta 5 – 10 mg/ día o a días alternos, que se mantienen hasta la resolución clínica y la estabilización de las pruebas funcionales. En el caso de ausencia de respuesta a los glucocorticoides, es recomendable añadir azatioprina empezando por 50 mg/24 y aumentando 25 mg cada 15 días hasta una dosis de 1.5- 2

Neumonías intersticiales idiopáticas

mg/kg/día vía oral¹² sin superar los 200 mg/ día. La dosis de ciclofosfamida es 1.5-2mg/kg en dosis única. En ambos casos se debe monitorizar las células blancas con el objetivo de que no disminuyan de 4000/microL. La ciclofosfamida es más tóxica (hematológica, vejiga y gonadal) que la azatrioprina. Se debe pensar siempre en profilaxis antituberculosa y en sujetos que recibían más de 20 mg de prednisona diaria como tratamiento de mantenimiento o prednisona y otro inmunosupresor incluso anti-pneumocystis carinii.

Neumonía Intersticial Aguda

El tratamiento de la NIA es similar al del SDRA. El principal tratamiento es de soporte. A menudo se requiere ventilación mecánica. Aunque es frecuente el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas en las fases iniciales², no está claro que este tratamiento sea eficaz.

Neumonía Organizada Criptogénica

El tratamiento de elección es con glucocorticoides. Aproximadamente el 70 por ciento responden a este tratamiento a veces deforma espectacular. El tratamiento de elección es prednisona, por vía oral a dosis de 1 a 1.5 mg/ kg de peso (ideal)/ día durante un 4-6 semanas, que se disminuye progresivamente hasta 0.5-1 mg /kg de peso (ideal) otras 4-6 semanas. Se han administrado dosis altas de metilprednisolona IV (125-250mg/ 6h 3 á 5 días) en sujetos con un comienzo rápidamente progresivo¹². A los 3-6 meses de tratamiento si el paciente ha mejorado o permanece estable se reduce la dosis de corticoides de forma gradual hasta 0. Se evaluará al pacientes clínica y funcionalmente cada 2 meses durante el primer año reinstaurándose el tratamiento deforma agresiva al menor signo de recidiva. En caso de ausencia de respuesta al tratamiento, intolerancia a los glucocorticoides o necesidad de tratamiento prolongado con glucocorticoides, se aconseja añadir azatioprina (a dosis similares a las comentadas para la NINE) o ciclofosfamida a dosis de 2 mg/ kg/ día sin superar los 150 mg/ día¹¹. No obstante, no existen estudios controlados sobre el efecto de éstos fármacos. Se deben tener las mismas precauciones de profilaxis que en la NINE. Las recaídas no modifican el pronóstico a largo plazo. Se ha comunicado casos que responden a macrólidos (claritromicina 250-500 mg/12 h) durante 6 meses con posterior reducción a una dosis diaria. Este tratamiento no es eficaz en todos los pacientes y debe considerarse de segunda línea. En los casos de neumonía organizada focal (masas) la resección quirúrgica controla la enfermedad en la mayoría del os casos.

Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial

Su tratamiento consiste en el abandono del tabaco aunque en la mayoría de los casos esta medida no restablece la función. En caso de persistencia de síntomas y/ o alteraciones radiológicas o funcionales respiratorias, se han probado glucocorticoides¹⁰ Aunque la eficacia de este tratamiento no está probada.

Neumonía Intersticial Descamativa

El tratamiento consiste en el abandono del tabaco y la administración de glucocorticoides¹² a las dosis de 1 mg/ kg/ día, que se disminuye pro-

gresivamente (similar a la NINE).

Neumonía Intersticial Linfocítica

No existen estudios controlados y la información se basa en series de casos, parece prudente administrar tratamiento en pacientes con deterioro funcional. La dosis y duración óptimas del tratamiento no están establecidas por lo que se debe utilizar la menor dosis posible. Se recomienda la administración de glucocorticoides¹⁰ a la dosis de 0.75-1 mg/ kg peso/ día sin exceder 100mg 8-12 semanas evaluando la respuesta objetivamente (mejora de síntomas, TACAR y función pulmonar), Si la ha habido respuesta se reduce la prednisona en 6-8 semanas a unos 0.25mg/kg/día y se mantiene 6-12 semanas a esta dosis. Si continúa la mejoría se prosigue la reducción. En General el tratamiento debe durar 6 meses a 1 año. La retirada precoz es la causa principal de recidiva. Algunas personas puedenrequerir tratamiento de por vida. No hay evidencia de que el tratamiento en días alternos sea eficaz y por tanto no es recomendable. Se debe pensar n profilaxis antituberculosa e incluso anti pneumocystis carinii en sujetos que reciban mas de 20 mg de prednisona diaria o prednisona y otro inmunosupresor. En casos de mala respuesta (aproximadamente el 20%) o mala tolerancia a los corticoides¹¹. En pacientes con SIDA el tratamiento antiretroviral puede ser eficaz y en pacientes con inmunodeficiencia variable común la reposición de inmunoglobulinas.

Neumonía Intersticial inducida por Fármacos:

Su tratamiento se base simplemente en la retirada del fármaco responsable y en medidas de soporte¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Idiopathic interstitial pneumonias: Clinical manifestations and pathology. Carlyne D. Cool. Up to Date. Febrero 2009.
2. American Thoracic Society / European Respiratory Society International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304
3. Neumonía intersticial no específica: Características clínicas y epidemiológicas. J. Majó, A. Xaubet, L.J. Reyes, F. Morell Brotad, J. Ramírez . Medicina clínica, ISSN 0025-7753, Vol. 126, Nº. 2, 2006 , pags. 47-52
4. Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa Idiopática: A Propósito De Un Caso Clínico. M.T. Parada C., V. H. Aliste, R. Pefour. Revista Clínica Las Condes, Vol. 13, Nº 4, octubre 2002.
5. Clasificación actual de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. J. Ancochea. Neumosur 2006; 18, 1: 7-19.
6. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas: Otras neumonías intersticiales idiopáticas. J. Ancochea Bermúdez, J. De Miguel Díez. Monografías Neumomadrid. Volumen XII/2008, 51-60
7. Acute interstitial pneumonia. Vourlekis JS. Clin Chest Med 2004;25: 739-48
8. Nonspecific interstitial pneumonitis: a common cause of pulmonary disease in the acquired immunodeficiency syndrome. Suffredini AF; Ognibene FP; Lack EE; Simmons JT; Brenner M; Gill VJ; Lane HC; Fauci AS; Parrillo JE; Masur H; et al. Ann Intern Med 1987 Jul;107(1):7-13.
9. Respiratory bronchiolitis in smokers with spontaneous pneumothorax. Cottin V; Streichenberger N; Gamondes JP; Thevenet F; Loire R; Cordier JF. Eur Respir J 1998

Sep;12(3):702

10. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Archivos de Bronconeumología 2003; 39 (12): 580 – 600.
11. Manual Washington de Terapéutica Médica. Washington University School of Medicine. Department of Medicine 2007; 32ª edición; 9: 231- 238.
12. Medicina Respiratoria. 2ª edición. Sociedad española de Neumología y Cirugía Torácica 2006; 8 (54): 959- 969.

15. Enfermedad pulmonar intersticial asociada a trastornos del tejido conectivo

T. Gómez García, M^a J. Chillón Martín,
M^a J. Buendía García, M^a J. Linares Asensio

INTRODUCCIÓN

Las colagenosis o enfermedades del tejido conectivo son un grupo de enfermedades de etiología autoinmune con afectación del tejido conectivo y por tanto, con capacidad para desarrollar afectación multisistémica a lo largo de su evolución. La patología pulmonar en pacientes con enfermedad del tejido conectivo no es infrecuente, pudiendo ser este órgano el primero en afectarse. Múltiples causas son las responsables del desarrollo de la patología pulmonar, desde la enfermedad de base (conectivopatía), pasando por una complicación asociada como pueda ser el estado de inmunodepresión en el que se encuentran estos pacientes, hasta la toxicidad farmacológica⁵.

No existen demasiados datos publicados sobre la prevalencia de afectación pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo, sin embargo a partir de una revisión de enfermedades pulmonares intersticiales¹ publicada por Demedts et al. en 2001 se podrían extrapolar los datos que aparecen en la tabla 1.

La afectación pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo puede darse a diversos niveles, como la vía aérea, el parénquima pulmonar, los vasos, la pleura o el tejido musculoesquelético del tórax. Los patrones histológicos rara vez son específicos de cada enfermedad, por lo que suele ser necesario correlacionar clínica, radiología y anatomía patológica para llegar al diagnóstico⁶ (Tabla 2).

En el presente capítulo, se incluye una revisión de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a los trastornos del tejido conectivo más relevantes: artritis reumatoide, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico (LES), polimiositis/dermatomiositis, síndrome de Sjögren y enfermedad mixta del tejido conectivo. En la tabla 3 se recoge una clasificación de la patología pulmonar que se encuentra con mayor frecuencia asociada a cada conectivopatía⁷.

TABLA 1. Prevalencia de la afectación pulmonar en las conectivopatías¹.

CONECTIVOPATÍA	PREVALENCIA DE LA CONECTIVOPATÍA	PREVALENCIA DE AFECTACIÓN PULMONAR
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	40/100.000 habitantes	10%
ESCLEROSIS SISTÉMICA	10/100.000 habitantes	20-65%
ARTRITIS REUMATOIDE	2/100 habitantes	20%

TABLA 2. Patrones histológicos observados en las conectivopatías⁶.

NEUMONÍA INTERSTICIAL	- Neumonía intersticial no específica - Neumonía intersticial usual - Neumonía organizada - Afectación alveolar difusa - Neumonía intersticial linfocítica - Neumonía intersticial descamativa y bronquiolitis respiratoria
OTRAS ALTERACIONES	- Amiloidosis
PARENQUIMATOSAS	- Hemorragia difusa - Proteinosis alveolar - Neumonía eosinofílica
PATOLOGÍA DE LA VÍA AÉREA	- Bronquiolitis crónica - Bronquiolitis folicular - Bronquiolitis constrictiva
PATOLOGÍA PLEURAL	- Granulomatosis broncocéntrica - Pleuritis - Fibrosis pleural
PATOLOGÍA VASCULAR	- Hipertensión pulmonar - Tromboembolismo - Vasculitis
NEOPLASIAS	- Mayor riesgo de carcinoma, linfoma y sarcoma de kaposi
OTRAS	- Disfunción músculos respiratorios/diafragma.

TABLA 3. Afectación pulmonar asociada a cada conectivopatía⁷.

	Precede colagenosis	NIU	NINE	NIL	NOC	DAD	NID
ARTRITIS REUMATOIDE	10-25%	++	(¿?)	+	++	+	(¿?)
LES	Rara	+/-	(¿?)	+/-	+/-	+	-
ESCLEROSIS SISTÉMICA	Rara	+	++	-	+/-	+/-	(¿?)
PM-DM	30%	+	(¿?)	-	++	+/-	-
SÍNDROME DE SJÖGREN	No	+/-	(¿?)	++	+/-	-	-
EMTC	No	++	(¿?)	-	+/-	-	-

++: Frecuente. +: Poco frecuente. +/-: Rara. (¿?): Incidencia incierta. -: Sin datos. LES: Lupus eritematoso sistémico. PM/DM: Polimiositis/Dermatomiositis. EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo. NIU: Neumonía intersticial usual. NINE: Neumonía intersticial no específica. NIL: Neumonía intersticial linfocítica. NOC: Neumonía organizada criptogenética. DAD: Daño alveolar difuso. NID: Neumonía intersticial descamativa.

ARTRITIS REUMATOIDE

La prevalencia de la artritis reumatoide se estima en torno al 1%, siendo más frecuente entre la cuarta y sexta décadas de la vida y con afectación predominante en mujeres. Sin embargo, la afectación pulmonar (20% de los pacientes), que hasta en un 10% de ocasiones aparece antes que las manifestaciones articulares, es más frecuente entre los varones.

Las principales manifestaciones pulmonares de la artritis reumatoide incluyen: pleuritis, derrame pleural, empiema, neumotórax, neumopatía intersticial, nódulos pulmonares, síndrome de Caplan, bronquiectasias, bronquiolitis obliterante, granulomatosis broncocéntrica, bronquiolitis foliular, Vasculitis, hipertensión pulmonar, neumopatía inducida por fármacos y amiloidosis.

En general, los síntomas de la enfermedad pulmonar son inespecíficos y aparecen de forma tardía cuando la fibrosis ya se ha establecido. La disnea de esfuerzo y la tos no productiva son los síntomas más frecuentes, pudiendo ocurrir con menor frecuencia fiebre y dolor torácico. Existe, sin embargo, una forma de afectación más aguda denominada síndrome de Hamman-Rich que se asocia a seropositividad y erosión articular.

Para la aproximación diagnóstica se valora la presentación clínica y la exploración física. Esta última puede ser normal en fases iniciales o mostrar, en fases más avanzadas, crepitantes en la auscultación pulmonar, acropaquias o signos de insuficiencia respiratoria, además de signos de afectación articular, cutánea o a otros niveles. El estudio de la función pulmonar del paciente mostrará un patrón restrictivo, incluso en ausencia de síntomas. Se observa disminución de los volúmenes pulmonares así como de la difusión (DLCO), inicialmente con desaturación en el ejercicio y posteriormente con hipoxemia en reposo. La radiografía simple de tórax suele ser normal en fases tempranas, pudiendo observarse posteriormente opacidades alveolares bibasales, opacidades reticulonodulares y patrón en panal de abeja. La tomografía computarizada permite diferenciar las áreas de predominio en vidrio deslustrado (inflamación secundaria a neumonía intersticial descamativa o neumonía intersticial no específica) de aquellas con cambios reticulares o en panal de abeja (más típicas de neumonía intersticial usual). El lavado broncoalveolar revela en los pacientes sintomáticos una elevada celularidad con predominio de neutrófilos y ocasionalmente de eosinófilos, mientras que la linfocitosis suele ser más común en ausencia de síntomas. La biopsia pulmonar suele precisar videotoracoscopia o toracotomía, aunque desde el desarrollo de la tomografía computarizada cada vez es menos necesario llegar a este procedimiento para el diagnóstico.

La instauración del tratamiento (Figura 1) requiere tener en consideración el pronóstico, las posibilidades de respuesta al tratamiento, los beneficios de instaurarlo de forma temprana y los efectos secundarios o complicaciones que pueden derivarse del mismo. En general, se acepta que deberíamos considerar el tratamiento en aquellos pacientes jóvenes sintomáticos con deterioro de la función pulmonar y ausencia de contraindicaciones. Son escasos los estudios controlados para conocer la respuesta al tratamiento de los pacientes con esta enfermedad, por lo que el tratamiento suele instaurarse en función del patrón histológico, siendo necesario un tratamiento más agresivo en aquellos pacientes con datos de inflamación en la tomografía computarizada, linfocitosis en el lavado broncoalveolar o anatomía patológica distinta de neumonía intersticial usual.

Se recomienda iniciar el tratamiento con corticoides: prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día en una única dosis diaria, hasta un máximo de 100 mg/día. La monitorización de la respuesta al tratamiento se realizará mediante radiología simple de tórax y pruebas de función pulmonar y, en caso de comprobar efectividad del tratamiento, se deberá reducir la dosis de

corticoides de forma progresiva hasta llegar a una dosis de mantenimiento ≤ 10 mg/día. Si no se observa respuesta y la función pulmonar del paciente sigue deteriorándose, puede introducirse algún otro fármaco inmunosupresor solo o asociado a los corticoides (ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxicloroquina, d-penicilamina). En estos casos debe vigilarse de forma estrecha la función hepática, el recuento de leucocitos y la hematuria, por la toxicidad de dichos fármacos. Si estos tratamientos se prolongan existe un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel, o de vejiga, por lo que se recomiendan controles periódicos³. Con el uso de metotrexate se observó un mayor desarrollo de neumonitis por hipersensibilidad difícil de diferenciar de toxicidad farmacológica o evolución de la enfermedad pulmonar, así como un aumento del número de infecciones por *Pneumocystis jiroveci*, por lo que se prefiere evitar su uso o emplearlo a dosis bajas. Actualmente se están estudiando nuevas terapias como los anticuerpos anti-TNF alfa (infliximab).

En los estadios más evolucionados puede recurrirse al trasplante uni-pulmonar, siendo éste muy infrecuente dado que esta enfermedad presenta una mejor evolución en comparación con la fibrosis pulmonar idiopática.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La prevalencia del LES (40/100.000 habitantes) tiene una amplia variabilidad geográfica y presenta un claro predominio entre mujeres (9:1) apareciendo con mayor frecuencia entre los 10 y los 50 años de edad.

Entre los criterios diagnósticos de esta enfermedad se incluye la pleuritis, presente en un 40-60% de los pacientes. En un 20% de los casos se

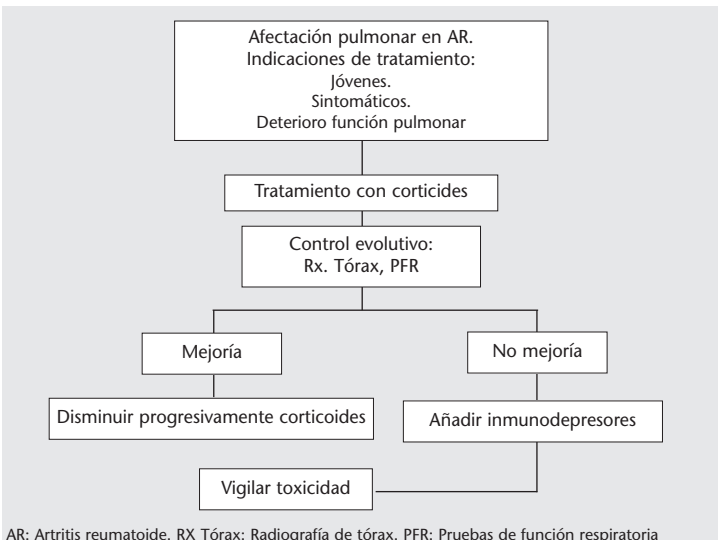


FIGURA 1. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad pulmonar asociada a artritis reumatoide.

observa derrame pleural, cuyas características difieren de aquellas presentes en otras conectivopatías, como la artritis reumatoide, por tener recuento celular y proteico más bajo y glucosa sólo ligeramente disminuida. Otras manifestaciones respiratorias incluyen la neumonitis lúpica aguda o crónica (fase fibrótica). La primera es una manifestación infrecuente (1-12%) que cursa como una infección con fiebre, tos, hipoxemia e infiltrado radiológico, sin aislamiento de patógeno. Aunque esta forma suele verse al inicio de la enfermedad también aparece con las exacerbaciones junto con afectación sistémica (nefritis, artritis o serositis). La tomografía computarizada revela alveolitis, fibrosis o ambas, mientras que en el lavado broncoalveolar destaca linfogranulocitosis. La biopsia, cuando es necesaria, permite comprobar el daño en la pared alveolar (hemorragia, edema y membranas hialinas). La mortalidad de esta complicación es cercana al 50% y aquellos pacientes que sobreviven presentan importantes anomalías de la función respiratoria con un defecto restrictivo severo en la ventilación. La neumonitis crónica suele aparecer en pacientes con LES de larga evolución y precedida de un episodio de neumonitis aguda, con positividad para anticuerpos anti-Ro. Otras manifestaciones pulmonares, como la hipertensión pulmonar², aunque presentes en esta enfermedad son más frecuentes en la esclerodermia o en la enfermedad mixta del tejido conectivo. La complicación más temida debido a su alta mortalidad es la hemorragia pulmonar que debuta de forma brusca con disnea, tos y hemoptisis, así como con anemización y en ocasiones nefritis lúpica. La radiología simple pone de manifiesto frecuentemente infiltrados alveolares bilaterales y el lavado broncoalveolar, que permite excluir infección, muestra un líquido hemático con alto contenido en macrófagos con hemosiderina.

El tratamiento indicado en caso de pleuritis son los antiinflamatorios no esteroideos como medida inicial (Figura 2). Sólo si no se observa mejoría con dicho tratamiento está indicado el uso de corticoides. El fibrotórax es una complicación muy infrecuente que si aparece debe ser tratada mediante decorticación. En los casos con sospecha de neumonitis aguda está indicado comenzar con una amplia cobertura antibiótica así como prednisona a dosis de 1,5 mg/kg/día. Si no se observa mejoría en las 72 horas siguientes o bien existe una marcada hipoxemia se puede iniciar la administración intravenosa de metilprednisolona a dosis de 1 gramo/día, así como asociar ciclofosfamida. En la forma crónica suele comenzarse el tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día añadiendo inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato si no existe respuesta favorable al tratamiento previo. En caso de aparecer hipertensión pulmonar el tratamiento incluye oxigenoterapia, anticoagulantes y vasodilatadores (bosentan, sildenafil, prostaciclina o antagonistas del calcio). Ante la presencia de hemorragia pulmonar debe instaurarse tratamiento con altas dosis de corticoides, ciclofosfamida y medidas de soporte como ventilación mecánica o incluso plasmaféresis.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune que recibe su nombre por la fibrosis y afectación vascular que provoca en la piel y en diferentes órganos internos (pulmón, corazón, riñón o aparato digestivo). La

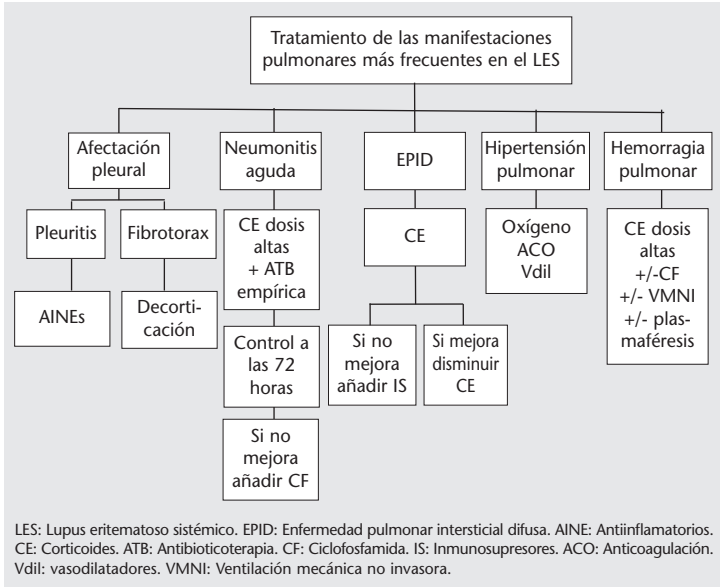


FIGURA 2: Algoritmo de tratamiento de la enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso sistémico.

lesión primaria se produce en el endotelio vascular, responsable de la activación del sistema inmune y con ello de la liberación de algunos mediadores que promueven la síntesis y depósito de colágeno. Aparece con mayor frecuencia en mujeres entre los 50 y 60 años con las siguientes formas clínicas: esclerosis sistémica progresiva clásica, síndrome de CREST y síndrome de solapamiento con otra enfermedad del tejido conectivo. Entre los criterios menores que permiten el diagnóstico de esta enfermedad se encuentra la fibrosis pulmonar.

La manifestación pulmonar más frecuentemente asociada a esta enfermedad es la afectación intersticial, presente en el 80% de las necropsias practicadas en estos pacientes. Inicialmente el paciente refiere disnea de esfuerzo y tos seca con pruebas funcionales caracterizadas por un patrón restrictivo con afectación de la capacidad de difusión. La radiología simple tiene escasa sensibilidad, por lo que es necesario recurrir a la tomografía computarizada que muestra un patrón retículo-nodular en las bases pulmonares. La presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70) se asocia con frecuencia a formas difusas de la enfermedad, mientras que la presencia de anticuerpos anticentrómero es más común en la forma cutánea limitada, que posteriormente desarrolla hipertensión arterial pulmonar. En la biopsia, el patrón histopatológico más frecuente es la neumonía intersticial no específica.

Se recomienda iniciar el tratamiento en el primero o segundo año tras el diagnóstico, antes de que se establezca una fibrosis irreversible. De forma

general, debemos tener en cuenta que la presencia de infección es una contraindicación absoluta para comenzar el tratamiento inmunosupresor, mientras que el embarazo o la lactancia son contraindicaciones relativas. Las recomendaciones generales son iniciar el tratamiento con ciclofosfamida oral (1 mg/kg/día) o intravenosa (600 mg/m²/mes, menor dosis acumulativa y menor toxicidad) y prednisona a dosis bajas (≤ 10 mg/día). Durante el tratamiento es recomendable realizar profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprim-sulfametoxazol (160mg/800mg, 3 veces a la semana).

Como alternativa a la ciclofosfamida, en caso de contraindicación (por ejemplo cistitis hemorrágica previa) o falta de respuesta, se puede administrar, junto con los corticoides, azatioprina a dosis de 2,5 mg/kg/día hasta un máximo de 150 mg/día. Este medicamento también se ha empleado como terapia de mantenimiento durante 18 meses.

La d-penicilamina se ha usado durante más de cuatro décadas para tratar la esclerosis sistémica a dosis de 750-1000 mg/día, aunque no ha demostrado que mejore la supervivencia ni la extensión de la afectación cutánea. El metotrexate se ha utilizado en el tratamiento de las formas localizadas o escleroderma, no siendo recomendada para casos con afectación pulmonar dada la toxicidad farmacológica en este órgano. En los estadios finales de la enfermedad, cuando ningún tratamiento farmacológico ha demostrado ser efectivo, puede plantearse el trasplante pulmonar, demostrándose tasas de supervivencia similar a las de otras patologías. Como medidas generales se recomienda la oxigenoterapia, la vacunación frente a la gripe y el neumococo, así como la rehabilitación pulmonar.

POLIMIOSITIS/DERMATOMIOSITIS

Es una enfermedad muscular autoinmune con afectación fundamentalmente de la musculatura estriada, aunque también pueden verse afectadas otras estructuras como la piel, las articulaciones y el pulmón. La incidencia de esta enfermedad se estima en torno a 2-7 casos nuevos por millón de habitantes/año, aumentando la frecuencia con la edad. Se calcula que el 40% de estos pacientes presentan manifestaciones pulmonares con alta morbi-mortalidad. En general podemos dividir estos cuadros respiratorios en tres grupos:

- a) Afectación primaria pulmonar y de músculos respiratorios (enfermedad intersticial o miopatía diafragmática).
- b) Afectación muscular de estructuras cercanas (por ejemplo del esófago con aparición de neumonías por aspiración).
- c) Efectos secundarios de los fármacos empleados (infecciones oportunistas, toxicidad pulmonar).

El tratamiento de elección son los corticoides a dosis de 1 mg/kg/día, que se mantiene hasta la remisión de los síntomas. Si se observa mala respuesta o rápida progresión deberán añadirse inmunosupresores, como la ciclofosfamida.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Es una enfermedad autoinmune caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, especialmente las lacrimales y las salivales. Predomina en mujeres entre la cuarta y quinta décadas de la vida, con una

prevalencia estimada de 0,5-1% que aumenta con la edad hasta llegar al 3% en población geriátrica.

La afectación pulmonar en el síndrome de Sjögren suele ser debida a una alveolitis fibrosante, más frecuente en la forma primaria del mismo. Existe una forma secundaria asociada a otros trastornos autoinmunes que cursa con una afectación pulmonar más severa.

Su tratamiento incluye corticoides de forma inicial y en pautas similares a las descritas en otros cuadros de afectación pulmonar asociados a conectivopatías. En caso de ausencia de respuesta, algunos autores recomiendan asociar azatioprina.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO:

Es una enfermedad sistémica autoinmune con rasgos clínicos de polimiositis/dermatomiositis, esclerodermia y LES. El 80% de los pacientes presenta afectación pulmonar, en muchos casos de forma subclínica, aunque puede existir disnea y tos seca. El compromiso respiratorio, cuando aparece, puede ser por afectación pleural, afectación intersticial como en la fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión arterial pulmonar o existir un mayor riesgo de tromboembolismo pulmonar⁴.

El 50% de los pacientes presentan respuesta al tratamiento con corticoides, siendo posible añadir cilofosfamida al régimen anterior si no se observa respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, Slabbynck H, Rizzato G, Poletti V, Verbeken EK, Thomeer MJ, Kokkarinen J, Dalphin JC, Newman Taylor A. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 32): 2s-16s.
2. Kähler C, Colleselli D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in connective tissue diseases. *Rheumatology* 2006; 45:11-13.
3. Martín-Suárez I, Cruz D, Mansoor M, Fernández A, Khamaskta M, Hughes G. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Annals of the Rheumatic Disease* 1997; 56: 481-487.
4. Perpiña A, Abad N, Guadaño V: Enfermedad pulmonar intersticial asociada a trastornos del tejido conectivo. En: Ancochea J, De Miguel J, eds. *Enfermedades pulmonares intersticiales difusas*. 1ª Edición. Madrid: Monografías Neumomadrid, (Vol XII) 2008; 61-74
5. Strange C, Highland Kb. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004; 25 (3): 549-559.
6. Tansey D, Nicholson A: Lung pathology in connective tissue diseases. En: Asherson R, ed. *Pulmonary involvement in systemic autoimmune diseases*. 1ª Edición. London: Elsevier, (Vol 2) 2004; 3-25.
7. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez B, Sueiro A, Villena V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 580-600.

16. Sarcoidosis pulmonar

C. Martín Carbajo, M^a del Puerto Cano Aguirre,
G. Segrelles Calvo, J. Ancochea Bermúdez

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, que afecta predominantemente a adultos jóvenes y se caracteriza por la aparición de granulomas epitelioides no caseificantes en uno o más órganos. Sus órganos diana son fundamentalmente, pulmones y ganglios linfáticos del tórax y, con menor frecuencia, ojos y piel, aunque pueden verse implicado prácticamente cualquier órgano. La evolución clínica de la enfermedad es variable, desde asintomática con resolución espontánea, hasta la progresión de la misma con fallo orgánico e incluso el fallecimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia en Europa y EEUU oscila entre 10 y 40 casos por cada 100.000 habitantes, en España se ha registrado una incidencia de 1,36 casos por 100.000 habitantes y año.

Los pacientes suelen debutar con la enfermedad entre los 20 y 40 años, aunque también se han descrito casos en niños y ancianos. No existen, en conjunto, diferencias entre sexos, aunque sí se ha observado una mayor prevalencia en mujeres con eritema nodoso.

ETIOLOGÍA

La causa de esta enfermedad es desconocida, aunque actualmente se tiende a relacionar la misma con una predisposición genética asociada a la exposición de agentes ambientales específicos. Se ha hallado una relación entre el desarrollo de la enfermedad y los complejos de histocompatibilidad HLA DR11, 12, 13, 14, 15 y 17 (en el cromosoma 6), mientras que otros complejos parecen protectores, como HLA DR4.

También, se ha observado una relación entre las formas más graves de sarcoidosis y los polimorfismos del TNF alfa (factor de necrosis tumoral) y se ha relacionado la susceptibilidad y el tipo de lesiones con polimorfismos de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

En cuanto a la etiología infecciosa, distintos microorganismos se han asociado con la aparición de la enfermedad, especialmente las micobacterias, incluso se ha podido demostrar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en algunos tejidos afectados por sarcoidosis, pero no se ha podido confirmar en todos los casos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los granulomas sarcoideos se componen de un agregado de células epitelioides de origen histiocitario combinadas con células de Langhans, linfocitos y

otras células inflamatorias; sus bordes son, generalmente, bien delimitados y a menudo rodeados por una zona de fibroblastos. Pueden existir inclusiones en el seno de los granulomas y de los histiocitos como los cuerpos asteroides, los de Schaumann y los conoides, aunque ninguno de ellos se considera patognomónico. Cuando se realiza estudio anatomopatológico en pacientes con enfermedad evolucionada puede aparecer fibrosis con proliferación de células mesenquimales y depósitos de productos de tejido conectivo.

Existen otras patologías que pueden expresarse anatomopatológicamente con granulomas epiteliodes: de causa infecciosa (tuberculosis, lepra, sífilis y algunos hongos –criptococosis, coccidiomicosis, blastomicosis- o parásitos –esquistosomiasis, histoplasmosis-), en vasculitis (granulomatosis de Wegener, Churg-Strauss, granulomatosis linfomatoide o vasculitis sarcoides necrosante), o en beriliosis y silicosis, entre otras.

CLÍNICA

La afectación pulmonar de esta patología es la más frecuente, por lo que la sintomatología más típica consiste en tos, disnea, hiperreactividad bronquial y dolor torácico. Existen otros síntomas más inespecíficos, como fiebre, astenia, anorexia y malestar general. A nivel pulmonar, la sarcoidosis puede debutar en forma de adenopatías, infiltrados pulmonares, nódulos subpleurales y peribroncovasculares, patrón intersticial, estenosis bronquial, atelectasia (siendo el lóbulo medio el más afectado), lesiones endobronquiales, derrame pleural, neumotórax (por rotura de bullas) o micetomas (especies de *Aspergillus* pueden infectar lesiones quísticas, sobre todo en lóbulos superiores y cursar con hemoptisis).

Hay dos formas de presentación de la enfermedad, aguda y crónica, distinguiéndose la clínica entre ambas:

- *Forma aguda*: síndrome de Lofgrén (adenopatías hiliares bilaterales, artritis, eritema nodoso y síndrome constitucional). Tienen mayor probabilidad de resolución espontánea y buen pronóstico.
- *Forma crónica*: comienzo insidioso en que predomina la clínica pulmonar sin síndrome constitucional. Presentan un peor pronóstico, con mayor deterioro de la función pulmonar y desestructuración del parénquima.

Las manifestaciones extratorácicas pueden ser muy variadas (oftalmológicas, cutáneas, neurológicas, hepáticas, cardíacas, renales, endocrinológicas, hematológicas).

DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico de la sarcoidosis se sustenta en:

- Clínica (suele ser inespecífica) y patrón radiológico compatible.
- Presencia de granulomas caseificantes en biopsia.
- Exclusión de otras patologías que cursan con un cuadro similar, entre las que cabe destacar: tuberculosis, linfoma, metástasis, neoplasia y otras enfermedades intersticiales (neumoconiosis, alveolitos alérgica extrínseca e idiopáticas). Tabla 2.

Radiología:

Radiología convencional: clasifica en 4 estadios la enfermedad según la afectación radiológica, adenopatías o patrón intersticial (Tabla 1).

TABLA 1. Estadios.

Estadios radiológicos	
Estadio 0	Radiografía de tórax normal
Estadio I	Adenopatías
Estadio II	Adenopatías y afectación parenquimatosa
Estadio III	Afectación parenquimatosa sin adenopatías
Estadio IV	Fibrosis pulmonar evolucionada

Tomografía computarizada: más sensible que la radiografía convencional. Resulta muy útil para valorar las adenopatías y la distribución de la afectación parenquimatosa. Los hallazgos más característicos son: nódulos irregulares de localización perilinfática, conglomerados con broncograma en lóbulos superiores, bronquiectasias, áreas de fibrosis y adenopatías. Sirve para realizar el diagnóstico diferencial de la sarcoidosis con otras patologías que presentan un patrón radiológico similar (Tabla 2).

TABLA 2. Diagnóstico diferencial por patrón radiológico.

Sarcoidosis	Linfangitis carcinomatosa	Silicosis
Nódulos subpleurales y peribroncovasculares.	Nódulos peribroncovasculares y septales.	Nódulos centrolobulillares y subpleurales.
Distribución de nódulos en campos medios y superiores.	Predominio en regiones inferiores.	Afectación simétrica más intensa en campos posteriores, medios y superiores.
Destrucción del parénquima.	No existe destrucción de la arquitectura del parénquima.	Antecedente de exposición profesional.

Pruebas de función respiratoria

Pueden ser normales, mostrar restricción, obstrucción, alteración del intercambio gaseoso o una combinación de todos. Los hallazgos más característicos son:

- *Disminución de los volúmenes pulmonares* con capacidad vital (CV) y capacidad pulmonar total (TLC) por debajo de los límites de la normalidad.
- *Disminución de la capacidad de difusión* del monóxido de carbono (DLCO baja).
- *Patrón obstructivo:* demostrado con la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁ bajo). Se observa este patrón cuando la afectación radiológica es más extensa.

Análítica de sangre y orina rutinarias

Sirven para excluir afectación renal, hepática o hematológica. Hasta el 80% de los casos, tienen elevación de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).

Pruebas de imagen en Medicina Nuclear

Gammagrafía con Galio o Tecnecio. Actualmente están siendo sustituidas por TC. Pueden emplearse en pacientes de difícil diagnóstico.

Fibrobroncoscopia

Es la técnica diagnóstica de elección para obtener muestra de granulomas caseificantes mediante *biopsia transbronquial*. Se recomienda además obtener muestras para biopsia bronquial, ya que hasta en el 60% de los casos existen granulomas en zonas de mucosa que macroscópicamente no presenta alteraciones.

El *lavado broncoalveolar* (LBA) resulta útil, encontrándose un aumento de los linfocitos T CD4 en el 85% de los pacientes con un aumento del cociente CD4/CD8, habitualmente mayor del 3,5.

Evaluación de las manifestaciones clínicas extratorácicas

Oftalmológicas, presentes hasta en el 83% de los casos, cardíacas, cutáneas, neurológicas.

EVOLUCIÓN

Entre el 30% y el 60% de los pacientes con sarcoidosis, se encuentran asintomáticos. Aproximadamente entre el 55% y el 90% de los pacientes diagnosticados en estadio I radiológico experimentan una remisión radiológica espontánea en los 5 años posteriores, el 10% se mantienen en esta fase durante mucho tiempo y solo el 15% evolucionan a estadios más graves. Mientras que aquellos, en que en el momento del diagnóstico los signos radiológicos corresponden a estadio II, experimentan evolución desfavorable hasta en el 30% de los casos.

Cuando se diagnostican en estadio III, solamente el 10-20% presentan resolución espontánea, otro 10%-15% evolucionan a estadio IV y el resto se mantienen estables.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con sarcoidosis sigue siendo en la actualidad objeto de controversia. Dado el curso clínico variable, la alta tasa de remisiones espontáneas y la falta de indicadores pronósticos fiables, los criterios para iniciar y suspender el tratamiento, siguen estando mal definidos. Por este motivo y dada la alta tasa de remisiones espontáneas (en más de la mitad de los casos), la mayoría de los protocolos incluyen un período inicial de observación, siempre que sea posible. Se asocian a mal pronóstico: edad avanzada en el momento del diagnóstico, raza afroamericana, evolución de la enfermedad superior a 6 meses, infiltrados pulmonares, esplenomegalia, lupus pernio y el número de órganos afectados.

Existen dos formas complementarias de abordar y escalonar el tratamiento: según el *estadio* y según el tiempo de *evolución* de la enfermedad.

Tratamiento según el estadio:

Estadio I: los pacientes suelen permanecer asintomáticos y tener una función pulmonar prácticamente normal, por lo que no suelen precisar tra-

tamiento. Se debe considerar el tratamiento con corticoides, si la enfermedad progresa radiológica o funcionalmente (disminución del 15% de los volúmenes pulmonares o la difusión).

Estadio II y III:

- Con función pulmonar normal o casi normal y síntomas mínimos: observación de 3 a 6 meses.

- Si desde el inicio, existen alteraciones en la función pulmonar (volúmenes o difusión <65%) o las presentan durante el período de observación, se plantea iniciar el tratamiento. Es obligado iniciar el tratamiento en caso de afectación de órganos vitales (corazón, sistema nervioso central, insuficiencia renal o hepática), afectación ósea o muscular incapacitante o enfermedad ocular que no responde a tratamiento tópico.

La respuesta al tratamiento, suele ser evidente al cabo de 1-3 meses. Si no se observa mejoría entonces, no es probable que la medicación elegida proporcione beneficios.

Estadio IV: el tratamiento rara vez es eficaz, aunque puede justificar un ensayo empírico con esteroides, dado que además de las lesiones fibrosas, parte de la inflamación coexistente puede mejorar.

Tratamiento según la evolución de la enfermedad: pueden distinguirse 3 grupos.

- Aguda: se resuelve entre 2-5 años tras el diagnóstico.
- Crónica: persiste más de 5 años.
- Refractaria: crónica que persiste pese a tratamiento adecuado.

Aguda (Tabla 3)

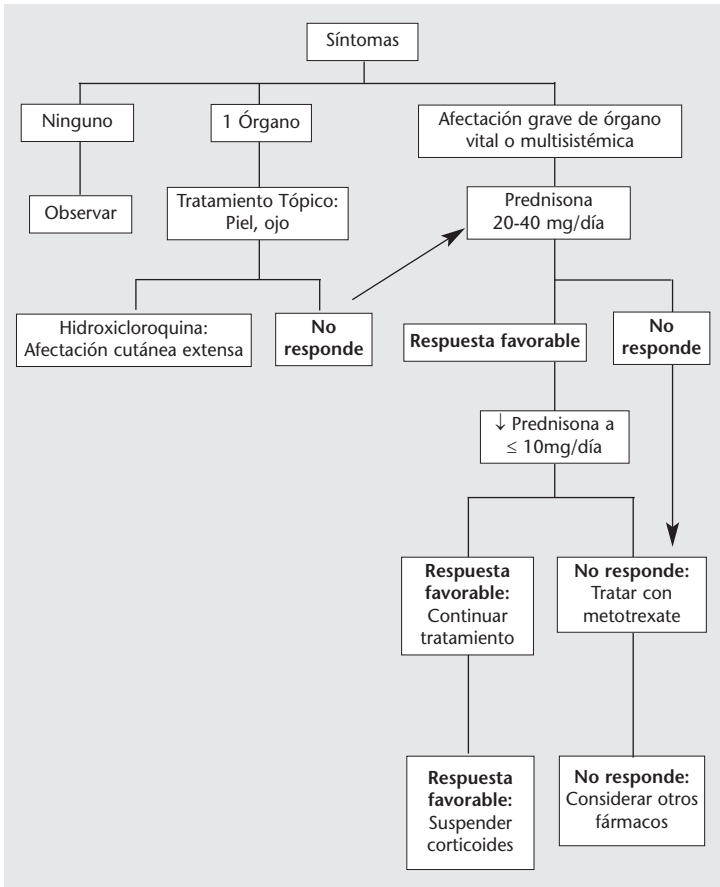
En pacientes con un solo órgano afectado, el tratamiento tópico habitualmente controla la enfermedad. En el caso del pulmón, sabemos que es el órgano que más frecuentemente afecta la sarcoidosis y los síntomas respiratorios son el motivo más común que obliga a iniciar tratamiento.

Se cree que los corticoides inhalados (budesonida ha sido el más estudiado), no son efectivos como tratamiento aislado. Aunque pueden resultar útiles para aliviar la tos y la hiperreactividad bronquial.

En casos de afectación grave (pulmonar, cardíaca, neurológica, multiorgánica), los glucocorticoides orales son el tratamiento inicial de elección, comenzando con dosis de prednisona entre 20-40 mg/día o su equivalente, durante 1-2 meses, que se disminuye progresivamente hasta completar al menos 12 meses. Si el paciente no puede bajarse la dosis sin empeoramiento, puede introducirse metotrexate. En el caso de que fracase esta segunda línea de tratamiento, comenzaríamos a tratar el caso como las formas crónicas. También podrían ser útiles en este punto la cloroquina y la azatioprina, aunque no se han estudiado para esta indicación.

Para la afectación cutánea extensa, los fármacos antimaláricos han demostrado ser útiles, fundamentalmente cloroquina o hidroxiclороquina, reservando talidomida e infliximab, para las formas crónicas o refractarias.

TABLA 3. Algoritmo de tratamiento en la enfermedad aguda



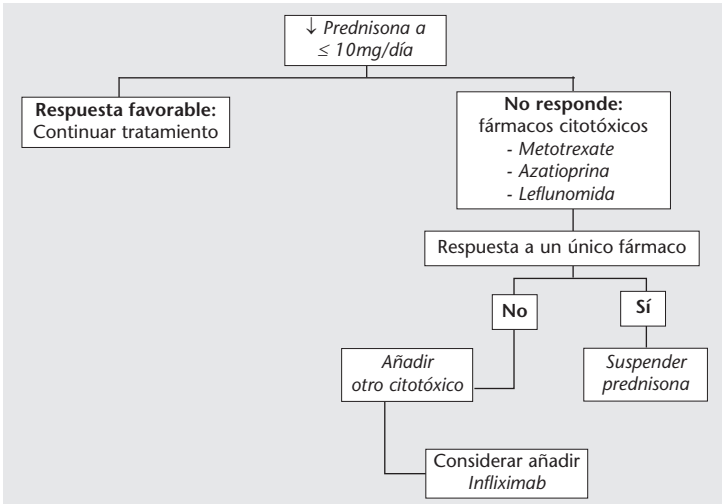
Crónica (Tabla 4)

Los agentes citotóxicos comúnmente considerados en la sarcoidosis incluyen:

- Metotrexate: del que más experiencia disponemos.
- Azatioprina.
- Leflunomida.
- Micofenolato y ciclofosfamida: no para afectación pulmonar.

Se ha abandonado el uso de clorambucil, por su alta toxicidad. Los anti-maláricos siguen incluyéndose para el tratamiento de la afectación cutánea crónica y en la nefrolitiasis.

TABLA 4. Algoritmo de tratamiento en la enfermedad crónica o refractaria.



Refractaria (Tabla 5). Las principales causas son:

- Incumplimiento terapéutico: generalmente por el miedo a desarrollar efectos adversos.
- Fibrosis pulmonar, sin inflamación activa.
- Complicaciones derivadas de la enfermedad: en el caso del pulmón, hipertensión pulmonar; en otros órganos, hidrocefalia o cataratas.
- Resistencia a esteroides: un grupo demostró que en algunos pacientes, el macrófago alveolar liberaba TNF, lo que implica fallo en la supresión corticoidea.
- Complicación del tratamiento.

Se pueden emplear en estos casos:

- Anticuerpos anti-TNF- α :
 - Infliximab: se ha demostrado que mejora la capacidad vital forzada (CVF).
 - Adalimumab: ha demostrado cierta eficacia, pero la respuesta no es tan buena como el Infliximab, por lo que se admite su uso en pacientes candidatos a anti-TNF, intolerantes al Infliximab. Se administra vía subcutánea.
 - Existe un estudio (Utz et al) en el que el Etarnecept, demostró ser efectivo en monoterapia en sarcoidosis pulmonar en menos de un 40% de los casos. Fue interrumpido debido a la pobre respuesta obtenida.

Utilidad y efectos adversos de los distintos tratamientos (tabla 5)

- **Glucocorticoides.** El uso de calcio y Vitamina D está discutido por el riesgo de hipercalcemia. En cambio, los bifosfonatos son más seguros y se discute si podría ser el fármaco de elección para prevenir la osteoporosis.

- Antimaláricos:

- **Cloroquina:** se observa mejor respuesta que con hidrox-cloroquina, ralentiza la progresión pulmonar, pero tiene más toxicidad (fundamentalmente en *retina*).

- **Metotrexate:** es efectiva para la afectación pulmonar, cutánea, ocular y nerviosa.

- **Azatioprina:** se ha usado en múltiples enfermedades intersticiales. En sarcoidosis su uso está extendido, pero los resultados publicados son variados. La principal ventaja respecto a metotrexate, es que como no es hepatotóxico, ha demostrado su utilidad en la sarcoidosis con afectación hepática.

- **Leflunomida:** es efectivo para casos de sarcoidosis crónica, con una respuesta similar al metotrexate. También se ha usado asociada al metotrexate, debido a su acción sinérgica. En cuanto a la toxicidad, también la leflunomida es hepatotóxica, pero no produce toxicidad pulmonar.

- **Infliximab:** este anticuerpo monoclonal es efectivo en el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar crónica y en la afectación refractaria ocular, cutánea y neurológica. Las reacciones adversas más importantes son: reacción local, infecciones (mayoritariamente reactivación de tuberculosis), aumento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y aumento del riesgo de neoplasia (linfoma en pacientes con enfermedad de Crohn de base).

- **Micofenolato:** útil en enfermedades del colágeno con afectación pulmonar intersticial, pero no para la sarcoidosis pulmonar.

- **Talidomida:** Existe un estudio en el que se evaluaba su uso en afectación pulmonar, y se vió que era útil para ir espaciando la dosis de corticoides, pero parece que se requieren altas dosis para la afectación pulmonar, con su consiguiente toxicidad, por lo que es un fármaco que prácticamente no se emplea en nuestro medio.

TABLA 5. Tratamiento farmacológico.

Fármaco	Indicación	Dosis	Efectos adversos	Vigilancia
Prednisona/ prednisolona	Aguda, crónica, refractaria	40 mg/día: inicial 5-40 mg: crónica	Sobrepeso, HTA, DM, osteoporosis, infecciones	Peso, TA, glucemia, Hb glicada, densitometría.
Hidroxcloroquina	Aguda, crónica	200-400 mg/día	Ocular, rash.	Examen oftalmológico cada 6-12 m.
Cloroquina	Aguda, crónica	250-500 mg/día	Ocular, rash.	Examen oftalmológico cada 6-12 m.
Metotrexate	Crónica, refractaria	10-15 mg/semana	Náuseas, leucopenia, toxicidad hepática y pulmonar, infecciones oportunistas	Hemograma y bioquímica hepática cada 1-3 m.
Azatioprina	Crónica, refractaria	50-200 mg/día	Náuseas, leucopenia, toxicidad hepática, infecciones oportunistas	Hemograma y bioquímica hepática cada 1-3 m.

TABLA 5. (continuación)

Infliximab	Crónica, refractaria	3-5 mg/Kg, iv: 2 días/semx2sem Después cada 1-2 meses	Alergia, reacción local, infección, teratogenicidad.	PPD antes de 1ª dosis, monitorización durante infusión.
Micofenolato	Cutánea y renal crónica y refractaria	500-3000 mg/día	Náuseas, diarrea, leucopenia.	Hemograma...
Ciclofosfamida	Neurosarcoidosis refractaria	500-2000 mg/día, iv, cada 2-4 sem (< tóxica que oral)	Neutropenia, náuseas, cistitis hemorrágica y riesgo de malignidad	Hemograma...
Talidomida	Crónica y refractaria: lupus pernio. NO en pulmón.	50-200 mg/día	Teratógena. Dosis-dependientes: hipersomnolencia, estreñimiento, neuropatía periférica	Test de embarazo mensual

• **Trasplante de pulmón:** los pacientes con sarcoidosis pulmonar grave y progresiva, que no responden a tratamiento médico, pueden ser candidatos a trasplante (*ver tabla 6*).

TABLA 6. Trasplante pulmonar

Indicaciones de trasplante

- Enfermedad pulmonar o vascular avanzada con empeoramiento funcional, pese a tratamiento óptimo y con limitación de las expectativas de supervivencia.
- Limitación funcional grave, disminución significativa de la calidad de vida.
- Edad ≤ 55 años para trasplante pulmón-corazón, ≤ 60 para bipulmonar y ≤ 65 para unipulmonar.

Contraindicaciones absolutas

- Insuficiencia renal (aclaramiento creatinina < 50 ml/min) o fallo hepático.
- Enfermedad coronaria importante o insuficiencia ventricular izquierda.
- Importante afectación orgánica por HTA, DM u otras enfermedades sistémicas.
- Enfermedad aguda o crítica o neuromuscular progresiva.
- Trastorno psiquiátrico importante y activo. Consumo de tabaco u otras drogas en los últimos 6 meses.
- Positividad para VIH, Hbs Ag o hepatitis C que demuestre enfermedad hepática significativa.
- Peso corporal $< 70\%$ ó $> 150\%$ del ideal.
- Mala situación funcional, con incapacidad para realizar rehabilitación pulmonar.

Contraindicaciones relativas

- Pobre control de HTA, diabetes mellitus o úlcera péptica.
- Necesidad de ventilación mecánica invasora.
- Presencia de aspergiloma de gran tamaño o periférico con reacción pleural significativa.
- Lobectomía, pleurodesis u otro procedimiento torácico previo.
- Enfermedad del colágeno activa subyacente con evidencia de afectación orgánica extrapulmonar.
- Osteoporosis sintomática con fracturas previas.
- Falta de cumplimiento terapéutico o de las revisiones médicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chillón MJ, de Miguel J, de la Torre J. Sarcoidosis pulmonar. En: Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Ancochea J, de Miguel J, eds. Monografías Neumomadrid (Volumen XII). Madrid: Ergón Ediciones; 2008. p. 117-34. (ISBN: 978-84-8473-688-2)
2. Baughman R, Costabel U, Ronald M. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 533-48.
3. Costabel U, Hunninghake G. Statement on sarcoidosis. ATS/ERS/WASOG. *Eur Respir J* 1999; 14:735-37.
4. Tanou L, Elias J. Sarcoidosis sistémica. En: Crapo J, Karlinsky J, Glassroth J, King T, eds. Baum's Neumología. Madrid: Ediciones Marbán; 2007. p. 559-80. (ISBN: 978-84-7101-547-1)
5. Iannuzzi M, Rybicki B, Teirstein A. "Sarcoidosis: review article". *N Eng J Med* 2007; 357:2153-65.
6. Mañá J. Sarcoidosis. En: Ferreras-Rozman (volumen I), eds. Tratado de Medicina Interna (14ª edición). Madrid: Ediciones Harcourt; 2000. p. 1133-36. (ISBN: 84-8174-358-5)

17. Proteinosis Alveolar. Histiocitosis X Pulmonar. Linfangioleiomiomatosis.

R. M. Díaz Campos, G. Beteta Gorriti,
V. Villena Garrido, J. Jareño Esteban

Entre las enfermedades intersticiales pulmonares poco frecuentes, se incluyen la proteinosis alveolar, la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar y la linfangioleiomiomatosis. A pesar de su baja prevalencia, son enfermedades discapacitantes, y en algunos casos mortales, por lo que los avances en el tratamiento son de gran importancia.

PROTEINOSIS ALVEOLAR

Se caracteriza por la acumulación de material lipoproteínico dentro de los espacios alveolares, con mínima inflamación intersticial o fibrosis. Se han descrito 3 entidades que se producen por este mecanismo:

a) Proteinosis alveolar congénita: Representa el 2% de los casos. La transmisión es autosómica recesiva y es el resultado de defectos en el gen de la proteína del surfactante-B o en la molécula del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Se manifiesta en el periodo neonatal por hipoxemia.

b) Proteinosis alveolar adquirida: Representa el 90% de los casos. De etiología desconocida, se proponen las siguientes hipótesis:

- Menor aclaramiento del surfactante localizado en el espacio alveolar por parte de los macrófagos alveolares probablemente secundario a defectos en la fagocitosis, migración, o fusión del fagolisosoma. Los neumocitos tipo II podrían estar implicados.
- Deficiencia del GM-CSF. Dicho factor regula el aclaramiento de proteínas y lípidos del surfactante en los pulmones.
- Presencia de anticuerpos Anti-GM-CSF, tanto en suero como en lavado broncoalveolar. Esto sugiere que podría tratarse de una enfermedad autoinmune.
- Posible papel de la expresión de interleucina 4 (IL-4) en las células clara, en relación con la homeostasis del surfactante.

La mediana de edad al diagnóstico es de 39 años. La mayoría de pacientes son fumadores y la relación hombre:mujer es de 2,7:1. Entre los pacientes no fumadores, la relación hombre:mujer es de 0,69:1, lo cual sugiere que la elevada proporción de varones diagnosticados de proteinosis alveolar se debe a la mayor frecuencia de consumo de tabaco. La presentación clínica es variable y no específica. Hasta un 30% de los pacientes son asintomáticos. Los síntomas más frecuentes son disnea y tos. Otros síntomas son: dolor torácico, hemoptisis, fiebre, pérdida de peso. La exploración física es inespecífica.

c) Proteinosis alveolar secundaria: Representa el 5-10% de los casos. Las diferentes condiciones que la producen se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1. Condiciones asociadas a proteinosis alveolar.

-
1. Exposición ambiental: aluminio, cemento, sílice, titanio, fibras de celulosa
 2. Enfermedades y neoplasias hematológicas
 - a. Anemia de Fanconi
 - b. Enfermedad de Hodgkin
 - c. Leucemia de células peludas
 - d. Leucemia linfocítica aguda
 - e. Leucemia mieloide aguda
 - f. Leucemia mieloide crónica
 - g. Linfoma no Hodgkin
 - h. Mieloma múltiple
 - i. Policitemia vera
 - j. Síndrome mielodisplásico
 - k. Trombocitosis esencial
 3. Otras neoplasias
 - a. Melanoma
 4. Enfermedades inmunológicas y miscelánea
 - a. Amiloidosis
 - b. Alinfoplasia tímica
 - c. Déficit de IgA
 - d. Dermatomiositis
 - e. Gammapatía monoclonal
 - f. Trasplante de órgano sólido
 - g. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
-

Tratamiento

Lavado broncoalveolar completo

Es el tratamiento estándar. Se realiza bajo anestesia general y se utilizan varios litros de suero salino. La percusión del tórax añade beneficios, siendo la percusión manual más efectiva que la mecánica. Después del procedimiento, se evidencia mejoría en los aspectos detallados en la Tabla 2.

En un estudio, los pacientes sometidos a lavado broncoalveolar completo presentaron una tasa de supervivencia a los 5 años desde el diagnóstico del 94%, en comparación con el 85% que presentaron aquellos que no recibieron dicho tratamiento.

TABLA 2. Aspectos que mejoran luego del lavado broncoalveolar completo.

-
- 1) Clínico:
 - a. La sintomatología del paciente mejora o incluso desaparece.
 - 2) Fisiológico:
 - a. Aumento de la FVC, TLC, DLCO, PaO₂ en reposo y con el ejercicio.
 - b. Disminución del gradiente alveolo-arterial de oxígeno y de la fracción de shunt.
 - 3) Radiológico:
 - a. Desaparición del infiltrado radiológico.
 - b. Mejoría de la ventilación/perfusión en la gammagrafía.
 - 4) Migración de macrófagos alveolares.
-

FVC: Capacidad vital forzada, TLC: Capacidad pulmonar total, DLCO: Capacidad de difusión para el monóxido de carbono, PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

No hay criterios establecidos de cuándo realizar el lavado broncoalveolar completo. Las recomendaciones habitualmente utilizadas se muestran en la tabla 3.

La duración media del beneficio clínico de este tratamiento es de 15 meses, con menos del 20% de pacientes libres de recurrencia de los síntomas en el seguimiento a 3 años. Entre los pacientes sometidos a lavado terapéutico, la media del número de procedimientos realizados fue de 2 (rango 1-22) siendo proporcional al tiempo de seguimiento.

Las complicaciones del lavado broncoalveolar terapéutico se muestran en la tabla 4.

TABLA 3. Criterios utilizados para recomendar un lavado broncoalveolar completo en los pacientes con proteinosis alveolar.

-
- 1) Disnea que limita la actividad diaria del paciente
 - 2) PaO₂<60mmHg
 - 3) Fracción de shunt >10-12%
-

PaO₂: Presión arterial de oxígeno

TABLA 4. Complicaciones del lavado broncoalveolar completo.

-
- 1) Hipoxemia
 - 2) Neumonía
 - 3) Sepsis
 - 4) Síndrome de distrés respiratorio del adulto
 - 5) Neumotórax
-

Lavado lobar broncoscópico

Se han publicado tres pacientes en los que se utilizó el fibrobroncoscopio para realizar un lavado lobar múltiple. Dos de ellos presentaron mejoría clínica, fisiológica y radiológica después del procedimiento. Las principales complicaciones fueron tos grave e hipoxemia durante el lavado. Esta publicación sugiere que el lavado lobar broncoscópico es simple y seguro, pudiendo ser utilizado en pacientes donde la anestesia general para realizar el lavado broncoalveolar completo puede ser peligroso y en aquellos pacientes con proteinosis alveolar poco avanzada.

Terapia con GM-CSF

La primera descripción de la eficacia del GM-CSF en la proteinosis alveolar adquirida fue descrita en 1996. Posteriormente se han realizado múltiples estudios, utilizando GM-CSF subcutáneo a 5 ug/kg/día o en dosis escalonada (iniciando con 250 ug/día y llegando a una dosis máxima de 18 ug/kg/día) con una duración variable del tratamiento. Se ha observado beneficio en algo más del 50% de pacientes tratados. Aquellos con adecuada respuesta al tratamiento mostraron mejoría clínica, fisiológica (PaO₂>10mmHg respecto al basal) y radiológica. En algunos casos, es necesario un tratamiento prolongado para neutralizar la acción de los anticuerpos endógenos.

Las variables asociadas a la respuesta al tratamiento inicial con GM-CSF se muestran en la tabla 5.

El tratamiento con GM-CSF es, por lo general, bien tolerado. Algunos de los efectos secundarios inmediatos del tratamiento se describen en la tabla 6. No hay publicaciones de toxicidad tardía con este tratamiento, principalmente porque el tiempo de seguimiento de la mayoría de los pacientes es inferior a 5 años y quizás sea muy prematuro dar conclusiones sobre el efecto a largo plazo.

El GM-CSF también puede administrarse de forma segura en aerosol, aunque su éxito se ha demostrado sólo en pocos pacientes. La eficacia de esta forma de tratamiento puede estar relacionada con el modo de preparación del medicamento, el tipo de nebulizador y la duración del tratamiento.

No hay estudios que evalúen si hay diferencias en la respuesta al tratamiento con GM-CSF entre la proteinosis alveolar adquirida y la secundaria.

A pesar, que el GM-CSF es un tratamiento prometedor, no debe utilizarse fuera de ensayos clínicos.

Otros tratamientos

Se han planteado métodos para disminuir los anticuerpos contra el GM-CSF como la plasmaféresis o la inmunosupresión. El anticuerpo Anti-IL10 ha demostrado eficacia in vitro, promoviendo la producción de GM-CSF. La naturaleza hematológica de la enfermedad y un caso de recurrencia después

TABLA 5. Variables asociadas a la respuesta al tratamiento inicial con GM-CSF

-
- 1) Variables pre-tratamiento:
 - a. Tiempo prolongado desde el diagnóstico
 - b. Mayor capacidad vital
 - c. Niveles séricos de LDH normales
 - d. Niveles plasmáticos elevados de SP-B
 - 2) Variables relacionadas al tratamiento:
 - a. Recuento máximo de eosinófilos
-

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, SP-B: Proteína del surfactante-B

TABLA 6. Efectos secundarios inmediatos del tratamiento con GM-CSF.

-
- 1) Neutropenia
 - 2) Eritema e induración en la zona de punción
 - 3) Fiebre/escalofríos
 - 4) Náuseas/vómitos
 - 5) Síndrome de hipoxia e hipotensión.- Se presenta luego de la primera dosis y no se repite con dosis posteriores. Se caracteriza por:
 - a. Enrojecimiento
 - b. Taquicardia
 - c. Hipotensión
 - d. Dolor músculo-esquelético
 - e. Disnea
 - f. Náuseas y vómitos
 - g. Rigor
 - h. Espasmos involuntarios de las piernas
 - i. Síncope
-

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

del trasplante pulmonar, hacen especular que el trasplante de médula ósea puede ser beneficioso.

Respuesta espontánea

Algunas publicaciones indican una disminución de la gravedad de los síntomas, de las anormalidades radiológicas y de los defectos funcionales a lo largo del tiempo, en una minoría de pacientes con proteinosis alveolar adquirida. Sin embargo, no está claro que esto represente una resolución completa de la enfermedad con la restauración de la función pulmonar y de la homeostasis del surfactante.

Lo que se conoce es que en su evolución, la proteinosis alveolar puede entrar en un estado de quiescencia, aún sin intervención terapéutica. No se sabe si el proceso fisiopatológico de base se revierte o se reduce en gravedad, de tal forma que las consecuencias clínicas, radiológicas y funcionales se minimizan.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR (HCLP)

Es una enfermedad infrecuente. Se presenta habitualmente en caucásicos entre 30-50 años. Se produce fundamentalmente en sujetos fumadores. En las primeras series había un predominio de varones, aunque en los últimos años ha aumentado el número de mujeres, en probable relación con las modificaciones en los hábitos de tabaquismo. Entre el 15-30% de los pacientes están asintomáticos y la enfermedad se descubre al realizar una radiografía de tórax por otros motivos. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran la tos no productiva y la disnea. Otros síntomas son el dolor torácico, la pérdida de peso, la astenia, la fiebre, la hemoptisis, o las acropaquias. El neumotórax es la forma de presentación en el 10-15% de los pacientes, pero se puede producir hasta en el 25% durante la evolución y puede ser bilateral o recurrente. En la tomografía computarizada (TC) torácica suelen observarse quistes y algunos nódulos pulmonares (Fig. 1)

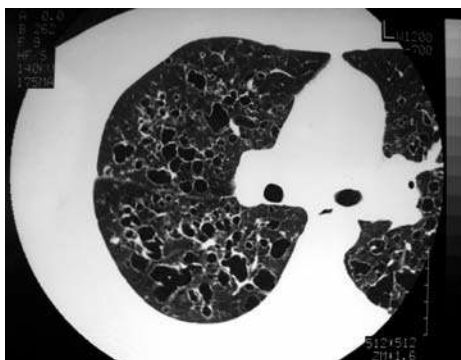


FIGURA 1. Tomografía computarizada torácica de un paciente con histiocitosis X. Se pueden apreciar múltiples quistes de diferente tamaño, con algunos nódulos pulmonares.

Tratamiento

Debido a la escasa incidencia de la enfermedad, no existen ensayos clínicos aleatorizados sobre su tratamiento y las recomendaciones se basan en opiniones de expertos. La primera medida a realizar es el abandono del hábito tabáquico. Si el paciente está sintomático o la enfermedad progresa puede iniciarse tratamiento con corticoides a dosis de 0.5-1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros glucocorticoides, con dosis descendentes durante 6 meses a 1 año. Si no hubiera respuesta puede recurrirse a inmunosupresores como el etopóxido, la ciclosporina, el metotrexate y la vinblastina. En estadios muy evolucionados puede estar indicado el trasplante pulmonar, aunque se han descrito recidivas posteriores.

Dada la frecuencia de remisiones espontáneas descritas, debe mantenerse en observación al paciente si éste está asintomático.

Los factores asociados a peor pronóstico se muestran en la tabla 7.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS PULMONAR

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad multisistémica, poco frecuente (representa menos del 1% de casos de enfermedad parenquimatosa difusa), que afecta casi exclusivamente a las mujeres en edad reproductiva (por lo que se postula la intervención de factores hormonales en su patogenia) y en mayor frecuencia de raza caucásica. Se caracteriza por la proliferación anormal de células de músculo liso a nivel de bronquiolos, septos alveolares, espacios perivasculares y linfáticos, lo que produce obstrucción de la pequeña vía aérea y formación de quistes. Estas células musculares atípicas se caracterizan por ser pleomórficas, poseer receptores estrogénicos y ser positivas para la tinción con el anticuerpo monoclonal HMB-45, actina y desmina.

Los síntomas más frecuentes se detallan en la tabla 8. Debe sospecharse el diagnóstico en mujeres jóvenes que cursen con enfisema, neumotórax

TABLA 7. Factores asociados a peor pronóstico en la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar

-
- 1) Edad avanzada al diagnóstico
 - 2) Afectación multiorgánica
 - 3) Afectación extensa de quistes o patrón en panal de abeja en la tomografía computarizada de alta resolución
 - 4) Afectación radiológica de los senos costrofrénicos
 - 5) Mayor gravedad en la afectación funcional
 - 6) Utilización de corticoides durante el seguimiento
-

TABLA 8. Síntomas más frecuentes en la Linfangioleiomiomatosis

-
- 1) Disnea progresiva (88%)
 - 2) Neumotórax espontáneo (69%)
 - 3) Angiomiolipoma renal (50%)
 - 4) Tos seca (50%)
 - 5) Hemoptisis (20%)
-

recurrente o quilotórax. El diagnóstico se establece mediante la biopsia transbronquial o la biopsia pulmonar abierta, pudiéndose demostrar la positividad para la tinción HMB-45. En la TC torácica suelen observarse quiste de paredes finas y de predominio en las zonas basales del pulmón (Fig 2).

La evolución de la enfermedad es progresiva hacia la destrucción del parénquima pulmonar y la insuficiencia respiratoria, con una mediana de supervivencia de 8 a 10 años desde el diagnóstico de la enfermedad.

Las situaciones que cursan con ambiente hiperestrogénico incrementan la velocidad de progresión de la enfermedad. La gestación se ha visto asociada a exacerbación de la enfermedad y a un incremento en la incidencia de neumotórax, sin embargo no hay estudios que establezcan claramente los riesgos de la gestación en la LAM con lo que se deberá individualizar esta decisión.

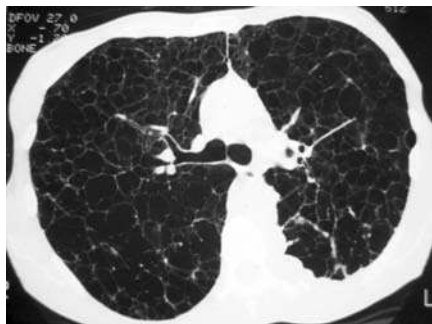


FIGURA 2. Tomografía computarizada torácica de una paciente con linfangioleiomiomatosis. Se observan múltiples quistes de paredes finas que ocupan la práctica totalidad del parénquima pulmonar a nivel del corte realizado.

Tratamiento

Manipulación hormonal

El tratamiento se ha enfocado en la supresión de estrógenos empleándose la ooforectomía, tratamiento con progestágenos, el tamoxifeno y análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante GnRH. La pauta más común es el empleo de 400 a 800 mg /mes de acetato de medroxiprogesterona por vía intramuscular, aunque también puede emplearse la vía oral.

El tratamiento con tamoxifeno a dosis de 20 mg/día se ha asociado en ocasiones a empeoramiento de la enfermedad.

Los agonistas de la GnRH han sido usados en pacientes con LAM pero sus beneficios no han sido demostrados y la inducción de una menopausia precoz en paciente jóvenes con los efectos secundarios que esto implica, limitan su uso. La ooforectomía no se recomienda actualmente en las pacientes con LAM debido a la invasividad y morbilidad inherente al procedimiento y por no haber demostrado su eficacia.

Sirolimus

Esta droga ha demostrado condicionar una regresión de los angiomiolipomas en la LAM y en la esclerosis tuberosa, en relación con un efecto supresor del complejo 1 de Rapamicina. El estudio se realizó en 11 pacientes que tomaron Sirolimus por un periodo de 24 meses y en los cuales se demostró una mejoría significativa en la FVC y en el FEV₁, sin mejoría en la capacidad de difusión ni en el test de marcha de 6 minutos. Es necesaria la realización de más estudios para considerar la posible aplicación clínica de este tratamiento.

Pleurodesis

La afectación pleural en la LAM requiere un manejo agresivo. Más de un 50% de las pacientes desarrollan neumotórax que suelen recurrir hasta en un 70% de casos tratados en forma conservadora, recomendándose por lo tanto la pleurodesis química desde el primer episodio. Además, también es frecuente el derrame pleural quiloso, frecuentemente recidivante tras su evacuación, y que puede producir disnea cuando es de gran cuantía. El tratamiento recomendado es la realización de pleurodesis, aunque en los últimos años también se han publicado buenos resultados con la ligadura del conducto torácico.

Cirugía de resección de angiomiolipomas

Aunque estas lesiones suelen cursar en forma asintomática, las de tamaño superior a 4 cm pueden ocasionar dolor o sangrado, indicándose su resección quirúrgica.

Trasplante pulmonar

Está indicado en pacientes con insuficiencia respiratoria avanzada. El trasplante pulmonar ha demostrado ser una opción terapéutica importante en los pacientes con LAM en fases avanzadas, con una supervivencia similar o superior que la de pacientes trasplantados por otras indicaciones. El trasplante pulmonar bilateral ha demostrado mejores resultados funcionales, aunque no siempre es posible su realización por escasez de donantes y la urgencia en la necesidad de trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abellán M, Méndez P, Sánchez F, Hernández J, Sánchez T, Romero E. Histiocitosis X pulmonar. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Anales de Medicina Interna* 2002; 19: 28-30.
2. Benden C, Rea F, Behr J, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1-7.
3. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140-151.
4. Cheng Sh, Chang H, Lau H, Lee L, Yang P. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002; 122: 1480-1485.
5. Johnson, S. Lymphangioleiomyomatosis: Clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 254-264.

Proteinosis Alveolar. Histiocitosis X Pulmonar. Linfangioleiomiomatosis

6. Mazzone P, Thomassen M, Kavuru M. Pulmonary alveolar proteinosis: Recent advances. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 23: 115-126.
7. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008; 133: 507-516.
8. Seymour J, Presneill J. Pulmonary alveolar proteinosis. Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215-235.
9. Sundar K, Gosselin M, Chung H, Cahill B. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. Emerging concepts in pathobiology, radiology and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123: 1673-1683.
10. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867-1874.
11. Venkateshiah S, Thomassen M, Kavuru M. Pulmonary alveolar proteinosis. Clinical manifestations and optimal treatment strategies. *Treat Respir Med* 2004; 3:217-227.
12. Villena V. Proteinosis alveolar. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. Linfangioleiomiomatosis. Otras enfermedades pulmonares intersticiales. En: Ancochea Bermúdez J, de Miguel Díez J, eds. *Enfermedades pulmonares intersticiales difusas*. Madrid: Ergon. 2008: 155-166.

18. Eosinofiliás pulmonares

A. Martínez Martínez, E. Guzmán Robles,
J. Gallardo Carrasco, L. Callol Sánchez

EOSINOFILIAS PULMONARES

Las eosinofiliás pulmonares (EP), son un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común la presencia de infiltrados radiológicos y eosinófilos aumentados en sangre periférica y/o parénquima pulmonar en algún momento de su evolución. La eosinofilia es anormal si supera los 350 eosinófilos/ μ l en sangre periférica o el 5% del porcentaje en el lavado broncoalveolar (LBA). La eosinofilia sanguínea no asegura una afectación pulmonar y la afectación pulmonar eosinofílica no siempre se acompaña de una eosinofilia sanguínea.

Aunque la biopsia pulmonar abierta permanece siendo la "prueba de oro", esta no es necesaria en la mayoría de los casos. Actualmente no hay una clasificación universalmente aceptada u óptima. J. Allen propone definir dos grupos de enfermedades:

- 1) Enfermedades en las que los eosinófilos son una parte integral y fundamental de la inflamación y además son parte de la definición de las mismas (Eosinofiliás pulmonares).
- 2) Un grupo de enfermedades que asocian en forma variable eosinófilos aumentados (Tabla 1).

Nosotros desarrollaremos las neumonías eosinofílicas en:

- a) Eosinofiliás idiopáticas: neumonía eosinofílica crónica, neumonía eosinofílica aguda, síndrome hipereosinofílico idiopático, eosinofilia pulmonar simple, síndrome de Löeffler y granulomatosis broncocéntrica.
- b) Eosinofílicas de causa conocidas: infección por hongos, infecciones por parásitos y reacción a fármacos.
- c) Otros: vasculitis.

Neumonía eosinofílica crónica

Se define como la existencia de infiltrados eosinófilos pulmonares, acompañados de eosinofilia alveolar y generalmente eosinofilia periférica asociada, de causa desconocida. Aunque infrecuente, es la mejor caracterizada de los síndromes de Neumonía eosinofílica idiopática, potencialmente grave y que requiere un tratamiento específico, aunque el pronóstico en general es bueno.

Es una enfermedad sin claro componente hereditario, que afecta predominantemente a mujeres atópicas (relación 3:1) de mediana edad, con un pico en la 5ª década de la vida y aunque puede presentarse en personas de cualquier edad es raro en niños y adolescentes. Los síntomas se instalan en semanas o meses con un tiempo medio antes del diagnóstico entre 4 y 7 meses, aunque también puede ser de presentación aguda (inferior a dos

TABLA 1. Clasificación de las Eosinofilias Pulmonares (Allen, 1994).

Principales enfermedades pulmonares con eosinofilias	Otras enfermedades pulmonares con eosinofilias
<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löeffler) • Neumonía eosinófila crónica (NEC). • Neumonía eosinófila aguda (NEA). • Asma. • Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). • Síndrome hipereosinofílico idiopático. • Infección por parásitos. • Reacción a fármacos. • Granulomatosis broncocéntrica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis pulmonar idiopática. • Granuloma eosinófilo. • Sarcoidosis. • Neumonitis por hipersensibilidad. • Bronquiolitis obliterante, con neumonía organizada (BONO). • Colagenosis. • Vasculitis (PAN, Wegener). • Enfermedades malignas. • Enfermedades por hongos o protozoos. • Colitis ulcerosa. • Tuberculosis.

semanas) y se caracterizan por tos habitualmente seca, disnea, fiebre, afectación general, sudoración nocturna y en ocasiones puede existir hemoptisis.

La insuficiencia respiratoria aguda severa es excepcional y cuando se presenta, plantea diagnóstico diferencial con la neumonía eosinofílica aguda. En la exploración física pueden existir crepitantes o sibilancias, sobre todo en pacientes con asma. Los síntomas extrapulmonares como artralgias, hipertransaminasemia, pericarditis y púrpura cutánea, entre otros han sido ocasionalmente publicados. La eosinofilia en sangre periférica se observa en más del 85% de los casos y en el esputo en el 50%. Las pruebas funcionales respiratorias pueden ser normales en las formas leves pero en la mayoría de los pacientes presentan al diagnóstico alteración ventilatoria restrictiva con disminución de la difusión, hipoxemia y aumento del gradiente alveolo arterial de oxígeno. La radiografía de tórax muestra opacidad con aspecto de infiltrados de distribución periférica, basal y bilateral, que en ocasiones pueden ser migratorios y hasta en el 50% unilateral. La tomografía axial computarizada (TAC) evidencia mejor las imágenes parenquimatosas: "opacidad en vidrio deslustrado" o condensantes y muestra adenopatías medias-tinicas hasta en un 50%.

El LBA es el procedimiento diagnóstico más importante, haciendo la biopsia innecesaria en la mayoría de los casos. La eosinofilia en el LBA está presente en todos los casos, con un recuento promedio del 58%. El hallazgo de un cuadro clínico-radiológico típico con eosinofilia en el LBA con o sin eosinofilia periférica y una respuesta precoz a los corticoesteroides, excluyendo el resto de las etiologías de EP, es suficiente para el diagnóstico de NEC sin necesidad de confirmación histopatológica.

El tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible en cuanto se establezca el diagnóstico de presunción y se haya descartado que se trate de un proceso infeccioso. El tratamiento inicial es con prednisona a dosis de 40-60 mg/día, y la respuesta suele ser espectacular con mejoría de los síntomas en 2 días y desaparición de las imágenes radiológicas los 10 días posteriores. La falta de respuesta al tratamiento con corticoides debe hacer que se

cuestione el diagnóstico. Tras la respuesta inicial favorable, al cabo de 2-3 semanas se puede reducir la dosis a la mitad a 20-30 mg/día y continuar con esta dosis otras 8 semanas. A partir de esta fecha se puede ir reduciendo los corticoides a razón 5 mg por mes hasta la retirada completa, lo que supone de 6 a 8 meses de tratamiento. Las recaídas son frecuentes y pueden controlarse con dosis de corticoides de 5 a 20 mg de prednisona al día o en días alternos. En pocos casos se requiere un tratamiento indefinido con corticoides.

Neumonía eosinofílica aguda

La neumonía eosinofílica aguda (NEA) es una entidad de escasa frecuencia y de causa desconocida. Es posible que constituya una reacción de hipersensibilidad a algún tipo de antígeno inhalado. Fue originalmente descrita en 1989. Se presenta generalmente en jóvenes sanos con un ligero predominio en varones sin historia de asma ni rinitis, aunque puede presentarse en cualquier edad.

Los síntomas son de instalación rápida, desde horas a pocos días, con fiebre elevada, dolor pleurítico, mialgias y disnea con instalación rápida de insuficiencia respiratoria que muchas veces requiere ventilación mecánica. Clínicamente es indistinguible de un proceso infeccioso agudo o del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En la exploración física existen crepitantes difusos bilaterales. La eosinofilia sanguínea es rara siendo ligera en algunos casos, a diferencia de la del LBA, que es muy marcada, en ocasiones mayor del 40%. La radiografía de tórax muestra un infiltrado intersticial fino acompañado a menudo de líneas B de Kerley. En pocas horas o días progresa hacia la formación de infiltrados difusos bilaterales, alveolares, intersticiales o mixtos, y que raramente son periféricos. El derrame pleural de pequeño a moderado y bilateral es frecuente y en general con pH y eosinofilia elevada. En las pruebas funcionales respiratorias se observa una alteración restrictiva y disminución de la difusión.

El diagnóstico de NEA es de exclusión habiéndose descartado infecciones, parásitos y fármacos como posibles causas.

El tratamiento de elección son los corticoides. La dosis inicial de prednisona es de 40-60 mg/día y en casos graves con insuficiencia respiratoria de 60-120 mg/6 horas. El paciente suele presentar una respuesta drástica en 12-48 horas. La falta de respuesta debe plantear otras alternativas diagnósticas. El tratamiento inicial puede continuarse con dosis de 40-60 mg/día hasta la resolución de los síntomas y los infiltrados radiológicos, que generalmente suele ser en 2-6 semanas. Posteriormente puede reducirse a razón de 5 mg por semana hasta la supresión completa del tratamiento.

Síndrome hipereosinófilo

El síndrome hipereosinófilo es una enfermedad rara de causa desconocida que afecta sobre todo a varones de edad media. Una proliferación anormal de linfocitos T helper determina la proliferación de eosinófilos. La afectación cardíaca (valvulopatía, miocardiopatía restrictiva y trombosis murales) es la principal causa de morbimortalidad. También existe afectación respiratoria (tos, dolor pleurítico, disnea progresiva), gastrointestinal, renal, cutánea y musculoesquelética. Son frecuentes las complicaciones por

enfermedad tromboembólica arterial. El diagnóstico se establece por la presencia de eosinofilia durante 6 meses sin filiar asociada a disfunción multiorgánica, e IgE elevada. La supervivencia es menor a un año sin tratamiento.

El tratamiento con corticoides, prednisona 1 mg/kg/día durante 6 meses, conduce a la mejoría clínica y al descenso de los eosinófilos. Algunos casos responden favorablemente con hidroxiquina (0,5-1,5 g/día.), inmunosupresores, interferón-alfa, etopósido, vincristina, o trasplante de médula ósea.

Eosinofilia pulmonar simple

Esta enfermedad corresponde al síndrome descrito por Loeffler en 1932 caracterizado por infiltrados pulmonares migratorios, eosinofilia y síntomas escasos o incluso ausentes. La radiografía de tórax muestra opacidades alveolares y/o intersticiales uni o bilaterales, transitorias y migratorias, de localización periférica. Existen tres tipos: la causada por parásitos, la causada por drogas y las formas idiopáticas. Los parásitos pueden ser diversos, siendo los más frecuentes *Toxocara Canis* y el *Ascaris lumbricoides*. Su pronóstico es excelente y la norma es que tanto la eosinofilia como los infiltrados suelen resolverse completamente de forma espontánea, en aproximadamente un mes; en raras ocasiones precisa **tratamiento** con corticoides por su gravedad.

Granulomatosis broncocéntrica

En la granulomatosis broncocéntrica existe una inflamación granulomatosa necrotizante del epitelio bronquial, el parénquima circundante presenta cambios inflamatorios crónicos y eosinófilos con cristales de Charcot-Leyden, la mayoría presentan un predominio de los neutrófilos. Esta entidad rara se diagnostica por biopsia. En la radiografía de tórax es frecuente encontrar nódulos o masas solitarias. Puede asociarse con aspergilosis broncopulmonar alérgica. **El tratamiento** con corticoides se inicia una vez descartada la etiología infecciosa de los granulomas.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

El agente causal suele ser el *Aspergillus fumigatus*, aunque pueden estar involucradas otras especies de *Aspergillus* u otros hongos (candidas). Ocurre principalmente en adultos con asma, a menudo mal controlada y que requieren frecuentemente corticoesteroides orales y con eosinofilia periférica, en el 1-8%, y hasta el 7,8% de los pacientes con fibrosis quística. Los criterios diagnósticos se presentan en la tabla 2.

El tratamiento de elección sigue siendo con prednisona 0.5-1 mg/kg/día durante 15 días, se continúa con 0,5 mg/kg cada 2 días durante 3 meses y luego se disminuye progresivamente la dosis hasta suspender la medicación en otros 3 meses. Se observa rápida mejoría de los infiltrados radiológicos y descenso de la IgE total. No existe consenso sobre el uso de itraconazol, recomendándose en casos de respuesta inadecuada o necesidad de disminuir la dosis de corticoides.

Eosinofilia pulmonar por parásitos

El *Ascaris lumbricoides* es el parásito más frecuente en nuestro medio, la afectación pulmonar cursa con fiebre, tos no productiva, dolor torácico, dis-

TABLA 2. Criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Criterios Mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Eosinofilia sanguínea • Reactividad cutánea inmediata a <i>Aspergillus</i> • Precipitinas frente <i>Aspergillus</i> • IgE total elevada (>1,000 mg/ml) • IgE e IgG específicas para <i>Aspergillus</i> • Infiltrados pulmonares transitorios • Bronquiectasias centrales. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> en esputo • Expectorcación de moldes o tapones mucosos • Reactividad cutánea retardada a <i>Aspergillus</i>.

nea, hemoptisis, eosinofilia e infiltrados perihiliares bilaterales. El examen de las heces es positivo a partir de las 8 semanas del comienzo de los síntomas. Aunque la clínica es autolimitada debe tratarse con mebendazol 100 mg durante 3 días.

Otros parásitos que pueden causar eosinofilia pulmonar son *Ancylostoma*, *Schistosoma*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara canis*, *Dirofilaria immitis*, *Entamoeba histolytica*, *Fasciola hepática*, *Necator americanus*, *Taenia saginata*, *Trichinella spiralis*.

La eosinofilia tropical por filarias (*Wuchereria bancrofti* y *W. malayi*) es común en el sudeste asiático, África, India y Sudamérica, consiste en malestar, fiebre, tos, disnea y sibilancias. El **tratamiento** es con dietilcarbamazina 2 mg/kg durante 14 días.

Eosinofiliias pulmonares por fármacos

Las reacciones a fármacos son una de las causas que más frecuentemente originan infiltrados pulmonares eosinófilos. Los antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos son actualmente los más responsables (Tabla 3). El cuadro clínico puede aparecer a las pocas horas o días de la administración del fármaco. Suele consistir en tos, disnea, fiebre e infiltrados pulmonares y en algunos casos broncoespasmo. La intensidad del cuadro varía desde formas leves hasta formas con afectación extensa y fallo respiratorio que simula una neumonía eosinófila aguda. El diagnóstico se establece con la sospecha clínica, con el antecedente de la toma de un fármaco y con la desaparición del cuadro tras la supresión del mismo. Aunque en la mayoría de los casos el cuadro se resuelve tras la retirada del fármaco, en algunos pacientes con importante afectación clínica y radiológica es aconsejable recurrir a un **tratamiento** con corticoides a dosis de 30-60 mg/día de prednisona durante 5-7 días.

Síndrome de Churg-Strauss

El síndrome de Churg- Strauss o granulomatosis alérgica y angeítis es una vasculitis necrotizante sistémica, de causa desconocida, con fenómenos autoinmunes, que afecta a arterias musculares de mediano y pequeño tamaño, capilares, vénulas y venas. Es rara y más frecuente en varones de edad media. La afectación pulmonar (asma, rinitis, sinusitis recidivante o polipo-

TABLA 3. Principales fármacos causantes de Eosinofiliás Pulmonares.

<ul style="list-style-type: none"> • Ac. Acetilsalicílico • Amiodarona • Ampicilina • Anticonceptivos orales • Antidepresivos tricíclicos • Azatioprina • Blecometazona inhalada • Bleomicina • Captopril • Carbamazepina • Clorpromazina • Cocaína inhalada • Contrastes iodados 	<ul style="list-style-type: none"> • Diclofenaco • Estreptomina • Fenitoína • Hidralazina • Ibuprofeno • Imipramina • Metotrexate • Naproxeno • Nitrofurantoína • Penicilina • Tetraciclina • Tiacidas • Sulfasalazina
--	---

sis nasal) precede en años al resto de las manifestaciones y la afectación cardíaca (miocardiopatía restrictiva, cardiopatía isquémica y pericarditis restrictiva) es la causa más frecuente de morbimortalidad.

Otras manifestaciones son: granuloma cutáneo de Churg –Strauss, púrpura palpable, livedo reticularis, erupciones eritematosas maculopapulosas; gastroenteritis eosinofílica, dolor abdominal, perforación, colecistitis; mononeuritis múltiple; glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria, hipertensión arterial, prostatismo y uropatía obstructiva. Para el diagnóstico, según el *American College of Rheumatology*, se requieren 4 ó más de estos 6 criterios: asma; eosinofilia > 10% del recuento leucocitario; mononeuritis múltiple, mono o polineuropatía; infiltrados pulmonares migratorios; sinusitis aguda o crónica u opacificación radiológica de senos paranasales; eosinofilia extravascular.

La IgE está aumentada. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos del tipo antimieloperoxidasa (P-ANCA) suelen ser positivos. Los reactantes de fase aguda están elevados. En la radiografía de tórax se observa consolidaciones y opacidades en vidrio deslustrado parcheadas, periféricas, no segmentarias y transitorias. La biopsia de las lesiones proporciona el diagnóstico de certeza aunque debe evitarse su realización.

El tratamiento con corticoides aumenta la supervivencia en 9 años, se inicia con metilprednisolona 1-1,5 mg/kg/día durante la fase aguda y se continúa a dosis baja en días alternos durante 6-12 meses. En los casos de corticorresistencia se asocia inmunosupresores, si es leve azatioprina o cloranbucilo, y si es grave ciclofosfamida 10 mg/kg durante 7-14 días, luego 0.6g/m²/mes durante 6-12 meses, si hubo respuesta completa se cambia a azatioprina 2 mg/kg/d; si la respuesta ha sido parcial se continúa con ciclofosfamida 500 mg/mes. La eosinofilia periférica es un buen marcador de la respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albers WM. Eosinophilic interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2004; 10: 419-24.
2. Cordier J F, Eosinophilic pneumonias. Schwarz-King, *Interstitial Lung Disease*, Fourth Edition, BC Decker Inc, Hamilton- London, 2003: 657-700.

3. Allen JN, Magro CM, King MA. The Eosinophilic Pneumonias, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002; 2(23): 127-134.
4. Antoñana Larrieta, JM. et al. Eosinofilias pulmonares. DOYMA. 17 Junio 2002. Volumen 08- Número 79 p. 4230-4236.
5. M. Izquierdo, A. Avellaneda. Síndrome de Churg-Strauss. SIERE [en línea] enero de 2004 [fecha de acceso 23 de marzo de 2009]. Disponible en http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=551 WWW.iier.isciii.es
6. J. Caballero, R. Zayas, R. Arana. Síndrome de Churg Strauss con afectación pericárdica y miocárdica. REC [en línea] 1999 [fecha de acceso 23 de Marzo de 2009]; 52:745-7. Disponible en <http://www.revespcardiol.org/cardio>.

19. Tabaquismo

S. Campos Téllez, I. Granda Orive, S. Solano Reina, C. Jiménez Ruiz

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es el mayor problema de salud pública de las sociedades occidentales desarrolladas y un importante problema emergente en los países en vías de desarrollo, siendo definido como una **enfermedad crónica adictiva**. En la actualidad, el consumo de tabaco origina un problema de Salud Pública de tal magnitud que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha considerado como una de las más grandes amenazas para la salud mundial en el actual milenio. Aunque todavía queda mucho por hacer en España en cuanto a la prevención y tratamiento del tabaquismo, en los últimos años se ha avanzado de forma considerable en su abordaje. En efecto, la prevalencia del consumo de tabaco en nuestro país, desde la década de los ochenta, en la que el porcentaje de fumadores de 16 años o más era del 38,4%, ha descendido apreciablemente, siendo ésta, en la última encuesta nacional de salud del 2006 (ENS 2006 www.msc.es) (Figura 1), del 29,5% (26,4% de fumadores diarios y un 3,1% de fumadores ocasionales). Asimismo, en la Comunidad de Madrid, se ha observado la misma tendencia que a nivel nacional (SIVFRENT-A 2007 www.comadrid.es).



FIGURA 1. Evolución de la prevalencia del consumo de tabaco en España en los últimos años (www.msc.es)

DIAGNÓSTICO

Hace ya algunos años fueron establecidos, en un documento de consenso, un grupo de parámetros clínicos y analíticos que deben efectuarse obligatoriamente en cada fumador, lo que influirá en la actitud terapéutica a adoptar y en el pronóstico; a estos parámetros se les ha denominado el **conjunto mínimo de datos diagnósticos del fumador (CMDF)**, pero antes debe realizarse una historia clínica adecuada del fumador.

Historia clínica al paciente fumador

1. *Anamnesis*: Es necesario preguntar al fumador sobre los antecedentes patológicos generales y la medicación que utiliza insistiendo en síntomas relacionados con las consecuencias patológicas de ser fumador. En cuanto a la historia tabáquica se debe preguntar por: antecedentes de tabaquismo (consumo de los padres, la edad de experimentación y de consumo habitual del fumador, motivos de inicio, y por los fumadores que conviven con el paciente en su domicilio, trabajo y entorno). En cuanto al consumo actual del fumador hay que preguntar por el número de paquetes año, consumo en diferentes situaciones de su vida (vacaciones, trabajo, fines de semana, eventos ...), cantidad de nicotina de sus cigarrillos e indagar en su patrón de consumo (si inhala o no el humo, tiempo entre cigarrillos, número de caladas, si se despierta por la noche para fumar, si tiene varios cigarrillos encendidos a la vez y cuanto tarda en fumarse el primer cigarrillo del día) así como conocer si fuma acompañando a una situación relajante o más en una situación de ansiedad o de estrés. También se debe conocer si el paciente ha intentado dejar de fumar de una manera seria previamente (intentos previos de abandono); conocer si alguno de los intentos fue en el último año y si consiguió dejar de fumar más de 24 horas, qué tratamiento empleó y los motivos de recaída.

2. *Exploración física*: Debe realizarse una exploración física general pero prestando atención a determinados signos que nos pueden indicar la presencia de patología relacionada con el consumo de tabaco.

3. *Exploraciones complementarias*: Aunque ninguna de estas pruebas es imprescindible para realizar el diagnóstico de grado de fumador ni para indicar el tratamiento, se podrán realizar determinaciones de laboratorio que incluirán un hemograma y un estudio de coagulación. Por otra parte, se debe realizar una espirometría para determinar la función pulmonar. Resulta útil para descartar patología la realización de una radiografía de tórax y un electrocardiograma.

Conjunto mínimo de datos diagnósticos del fumador (CMDF):

- *Cantidad de tabaco consumido (Número de paquetes/año)*: el número de paquetes año es la razón entre el número de cigarrillos fumados al día por el número de años que se lleva fumando partido por 20. El conocimiento de éste parámetro puede servir para valorar la posibilidad de desarrollar enfermedad o determinar las posibilidades de éxito o fracaso en un intento de abandono.

- *Fase de abandono*: determinar la fase de abandono nos sirve para plantear el tratamiento, pues los fumadores se encuentran en una u otra dependiendo de su motivación para dejar de fumar y de su mayor o menor disposición a realizar un serio intento de abandono.

Tabaquismo

- *Motivación para el abandono del tabaco*: es útil preguntarlo directamente y observar la actitud del paciente. Existen cuestionarios elaborados para este fin (Test de Richmond, Tabla 1) pero no serían indispensables como datos mínimos.

- *Test de Fagerström (TF)* (Tabla 2): es el instrumento más útil para medir el grado de dependencia física que los fumadores tienen por la nicotina. No siempre es necesario realizar la totalidad del test para conocer el grado de dependencia. Bastaría con preguntar al fumador el número de cigarrillos que consume al día (sí más de 20), el tiempo que transcurre desde que se levanta hasta que consume el primer cigarrillo (en la primera media hora) y cuál es el cigarrillo que más necesita consumir (el primero de la mañana) para diagnosticarlo de un moderado-intenso grado de dependencia por la nicotina.

- *Intentos previos y motivos de recaídas*: la existencia de intentos fallidos de abandono del tabaco puede ser un índice de la dependencia que dicho fumador presenta y el análisis de los motivos de recaída puede ser de gran importancia para programar un plan terapéutico con mayores probabilidades de éxito.

- *Medición del CO en aire exhalado*: la cooximetría es una exploración que permite conocer la cantidad de CO que un sujeto tiene en el aire que espira. Esta cantidad está en relación con su hábito como fumador y para la medición de este parámetro se utiliza el cooxímetro. El conocimiento de las concentraciones de CO permite diagnosticar con mayor precisión el grado de tabaquismo. Las ventajas que presenta medir el CO son: que es un parámetro objetivo de daño y marcador real de abstinencia y que es un dato objetivo de mejoría (factor motivador).

En la actualidad disponemos de otras herramientas útiles que se pueden añadir para el estudio del fumador:

TABLA 1. Test de Richmond.

Valora el grado de motivación para dejar de fumar en una escala de 1 a 10 puntos. Consta de 4 preguntas:

-
- 1 ¿Le gustaría dejar de fumar si pudiera hacerlo fácilmente?
0 = NO 1 = SÍ

 - 2 ¿Intentará dejar de fumar en las próximas dos semanas?
Valoración de 0 a 3
(desde 0=definitivamente no, hasta 3=definitivamente sí)

 - 3 ¿Cuánto interés tiene usted en dejarlo?
Valoración de 0 a 3
(desde 0 en absoluto, hasta 3 muy seriamente)

 - 4 ¿Cuál es la posibilidad de que usted dentro de los próximos 6 meses sea un no fumador?
Valoración de 0 a 3
(desde 0=definitivamente no, hasta 3=definitivamente sí)

Puntuaciones: 0-6 = baja motivación / 7-9 = moderada motivación / 10 =Alta motivación

Tabla 2: Test de Fagerström simplificado

PREGUNTAS	RESPUESTAS	PUNTOS
P.1. ¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y se fuma su primer cigarrillo	Hasta 5 minutos	3
	De 6 a 30 minutos	2
	De 31 a 60 minutos	1
	Más de 60 minutos	0
P.2. ¿Encuentra difícil no fumar en lugares donde está prohibido (hospital, cine, biblioteca)?	Sí	1
	No	0
P.3. ¿Qué cigarrillo le desagrada más dejar de fumar? Cualquier otro	El primero de la mañana	1
	0	
P.4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? Entre 11 y 20 cigarrillos Entre 21 y 30 cigarrillos 31 o más cigarrillos	Menos de 10 cigarrillos	0
	1	
	2	
	3	
P.5. ¿Fuma con mas frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día?	Sí	1
	No	0
P.6. ¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que guardar cama la mayor parte del día?	Sí	1
	No	0

Puntuación menor o igual a 4: El fumador es poco dependiente de la nicotina.
Valores de 5 y 6: Implican dependencia media.
Puntuación igual o superior a 7 puntos: El fumador es altamente dependiente a la nicotina

- *Análisis de dependencia:* disponemos del DSM IV TR y del CIE 10 que se basan en la presencia de unos criterios para establecer dependencia, y el test de Difranza (HONC) que se basa en que la dependencia comienza cuando se pierde la autonomía para prescindir del tabaco. Para la valoración de la dependencia psicosocial se dispone del Test de Glover Nilsson.

- *Otros test disponibles:* el test de Russell que identifica tipos de fumador, el test de dependencia Cigarette Dependence Scale (CDS), test de ansiedad (Beck Anxiety Inventory, Beck depression Inventory, etc), escalas de medición de calidad de vida (SF- 36, SIP y el NHP). Test de motivación del Hospital Henri Mondor de Paris.

- *Cuestionarios de valoración del síndrome de abstinencia:* Escala de Wisconsin, o basados en la sintomatología del síndrome con escalas sencillas.

Como resumen y a la luz de los resultados obtenidos en el análisis del CMDF, en la se expone el protocolo de abordaje del fumador (Figura 2) y el diagnóstico de tabaquismo del fumador (Tabla 3).

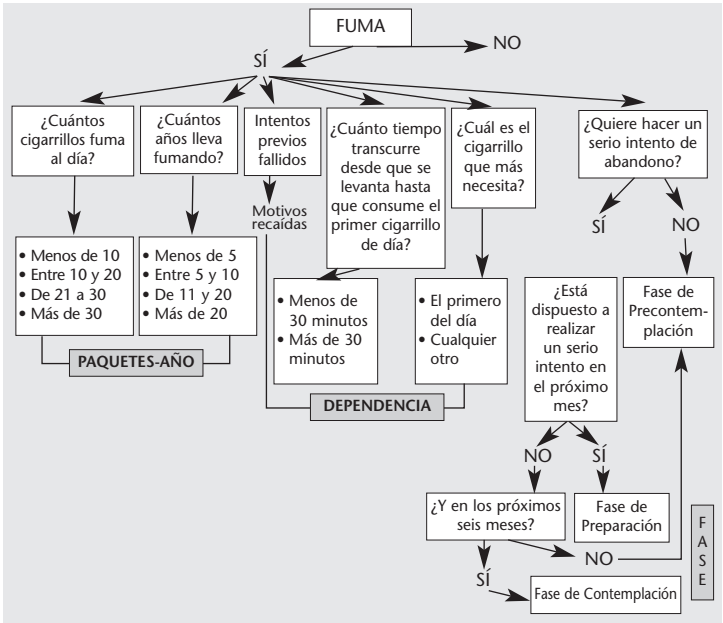


FIGURA 2. Protocolo de abordaje del fumador.

TABLA 3: Diagnóstico del fumador. Grado de Tabaquismo

En cuanto al grado de tabaquismo

Grado de Tabaquismo	Nº Paquetes/año	CO en aire espirado
LEVE	5 paq/año o menos	Menos de 15 ppm
MODERADO	> 5 y < 15 paq/año	> 15 y < 25 ppm
INTENSO	> 15 paq/año	> de 25 ppm

CO: Monóxido de carbono

En cuanto a su fase de abandono

- **Precontemplación:** no se plantean el abandono del tabaco
- **Contemplación:** Intentaran dejar de fumar en los próximos seis meses
- **Preparación:** Desean realizar un serio intento de abandono en el próximo mes

En cuanto a su grado de dependencia física por la nicotina

- **Grado leve:** Consumen menos de 20 cigarrillos diarios, fuman el primer cigarrillo del día después de 30 minutos de levantarse y no es ese el que más necesitan.
- **Grado moderado/intenso:** Consumen más de 20 cigarrillos al día, fuman su primer cigarrillo en la primera media hora después de levantarse y es ese el que más necesitan y refieren intento previos de abandono fallidos por manifestaciones del síndrome de abstinencia

TRATAMIENTO

El tabaquismo es un modelo de enfermedad crónica y aceptándolo se reconocerá el hecho de que el paciente pasará por períodos de recaídas y remisiones, los sanitarios entenderán mejor su naturaleza recidivante y la necesidad de un tratamiento mantenido, enfatizando la importancia de una educación y consejo en el tiempo. Por otra parte, existe una evidencia, cada vez mayor, de que el éxito del tratamiento del tabaquismo precisa de una intervención coordinada en el sistema de salud, por lo que dicho tratamiento debe entenderse como el de una enfermedad crónica más, dotando al sistema de los medios técnicos, facultativos y terapéuticos necesarios para lograr la abstinencia definitiva.

Según el tipo de fumador podríamos clasificar el tratamiento de la siguiente manera:

Tratamiento del tabaquismo de los fumadores en fase de precontemplación y contemplación.

La estrategia es clara en estos pacientes que no quieren dejar de fumar en el momento presente y consiste en primer lugar en que dichos pacientes sean identificados, dándoles consejo para dejarlo y ofreciéndoles el tratamiento más adecuado a su estado de motivación. Es crucial proveer a estos pacientes de una intervención mínima en forma de consejo, pues es conocido que en muchas ocasiones no son dados de forma habitual probablemente por la falta de tiempo en las visitas médicas. Es esencial que todo sanitario este preparado para ofrecer un consejo adecuado e intervenir en todo fumador. En la tabla 4 se pueden observar los 5 componentes mayores de una intervención apropiada en atención primaria (Grado de evidencia A). Aquellos pacientes que no desean realizar un serio intento para dejar de fumar podrían responder a una intervención motivacional breve, basándose en principios de la *entrevista motivacional* (EM), ya que se ha observado que es efectiva para incrementar los intentos futuros de abandono.

Tratamiento del tabaquismo en los fumadores en fase de preparación

En general se reconoce en todas las recomendaciones sobre el tratamiento del tabaquismo que éste debe incluir una combinación de tratamiento farmacológico y psicológico.

Formatos de tratamiento: Tres tipos de formato se han mostrado eficaces para el tratamiento del tabaquismo;

- a) proactivo telefónico,
- b) realizado en grupo y
- c) realizado de forma individual (Grado de Evidencia = A).

También es conocido que la eficacia de cualquiera de los tres formatos es idéntica pero aquellas intervenciones que incorporen varios formatos a la vez aumentan las tasas de éxito y deberían ser recomendadas (Grado de Evidencia = A). No existe en el momento actual suficiente evidencia para recomendar una intervención basada en la utilización de Internet o con la utilización de materiales adaptados o individualizados para dejar de fumar (Grado de evidencia = B)

Tabla 4: El modelo de las "5A's" para el tratamiento de la dependencia por el tabaco

-
- a) Averiguar:** identificar sistemáticamente a los fumadores en cada visita.
Es importante la utilización de métodos recordatorios. Conocer y clasificar su consumo, realizar un protocolo asistencial.
-
- b) Aconsejar:** De forma clara, convincente, consecuente y personalizada:
-Clara: "Creo que es importante para usted que deje de fumar ahora; Podemos ayudarle a conseguirlo..." "Fumar menos mientras se encuentra enfermo no es suficiente"
-Convincente: "Como médico suyo debo informarle que dejar de fumar es lo más importante que puede hacer para proteger su salud ahora y en el futuro"
-Personalizada: Relacionar el uso de tabaco con el estado de salud/enfermedades actuales y/o sus costes sociales o económicos, el nivel de motivación/disposición para dejar de fumar y/o el impacto del tabaquismo sobre los niños u otros miembros de la familia.
-Entregar folletos o manuales de autoayuda.
-
- c) Apreciar, adecuar** la intervención al estadio del cambio en que se sitúa cada paciente y valorar la disposición de intentarlo.
Analizar la disposición del paciente para dejar de fumar:
-Si el paciente está dispuesto a intentarlo en ese momento, ayúdele
-Si el paciente está dispuesto a participar en un tratamiento intensivo, prestar ese tratamiento o remitirlo para intervención mas intensiva.
-Aprovechar cualquier contacto con el paciente para recordar los mensajes y reevaluar el estadio del cambio.
-
- d) Ayudar** al paciente con un plan para dejar de fumar:
-Señalar al paciente una fecha para dejar de fumar: idealmente la fecha debería establecerse en el plazo de 2 semanas
-Ofrecer tratamiento farmacológico cuando se estime oportuno
-Anticiparse a las dificultades de un intento planificado de dejar de fumar, particularmente durante las primeras semanas. Incluir información sobre los síntomas de abstinencia de la nicotina.
-
- e) Acordar:** Organizar el seguimiento y frecuencia de los controles y citar para la siguiente visita:
-Reforzar y prevenir las recaídas en cada visita sucesiva
-

Tratamiento psicológico.

El apoyo psicológico debe ser proporcionado a todos los fumadores cuando estén realizando un serio intento de abandono del tabaquismo. La intensidad de la misma variará dependiendo del número de visitas, del tiempo que se dedique a cada una de ellas y de las técnicas empleadas en las mismas. En general, un mayor número de visitas, una mayor duración y una mayor actividad durante ellas aumentarán la eficacia. Actualmente, el tratamiento psicológico de elección sería aquel que incluyese técnicas eficaces que cubriesen las fases de incremento de la motivación para el cambio, de abandono y de prevención de las recaídas, aplicando el formato individual o grupal, siendo la eficacia igual tanto para hombres como para mujeres (Grado de evidencia = A). Los tratamientos psicológicos eficaces para dejar de fumar son los denominados programas o tratamientos psicológicos conductuales multicomponentes, que incluyen terapias motivacionales, psicoló-

gico-conductuales y cognitivas y desarrollan técnicas específicas de abandono del tabaco, técnicas de prevención de las recaídas, entrenamiento en solución de problemas, técnicas aversivas y es importante disponer de un apoyo social intra/extra tratamiento. Los objetivos del tratamiento psicológico serán modificar los antecedentes del consumo del tabaco, reforzar la conducta de no fumar y enseñar técnicas que faciliten la abstinencia del tabaco en situaciones de alto riesgo. En la tabla 5 se pueden observar las diferentes terapias conductuales y su efectividad.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico del tabaquismo es imprescindible que sea suministrado a todo fumador que quiere dejar de serlo, a no ser que existan contraindicaciones para ello. En tres grupos de fumadores no se ha encontrado suficiente evidencia científica para recomendar el uso habitual de este tipo de tratamiento, a saber: fumadores de 10 o menos cigarrillos al día, embarazadas y fumadores adolescentes. No se ha podido evidenciar, hasta la fecha, indicaciones específicas para cada una de las terapias farmacológicas, por lo que las recomendaciones de uso se apoyan en las contraindicaciones específicas de cada tratamiento, la familiaridad del clínico y las características y preferencias del fumador. En la tabla 6 se pueden observar aquellos tipos de tratamiento farmacológico recomendados por las diferentes normativas. Exponemos a continuación aquellos tratamientos reconocidos por las autoridades españolas de una forma más detenida. En la tabla 6 se pueden observar las distintas combinaciones

TABLA 5: Efectividad de varios tipos de terapia psicológico/conductuales basadas en tasas de abstinencia estimadas de 64 estudios (Modificado de la referencia 7)

Tipo de tratamiento psicológico/conductual (p/c)	Número de brazos	Odds ratio estimados (IC 95%)	Tasas de abstinencia estimadas (IC 95%)
Sin tratamiento p/c	35	1,0	11,2
Relajación/respiración	31	1,0 (0,7-1,3)	10,8 (7,9-13,8)
Contrato de contingencias	22	1,0 (0,7-1,4)	11,2 (7,8-14,6)
Peso/dieta	19	1,0 (0,8-1,3)	11,2 (8,5-14,0)
Fading de cigarrillos	25	1,1 (0,8-1,5)	11,8 (8,4-15,3)
Afectos negativos	8	1,2 (0,8-1,9)	13,6 (8,7-18,5)
Soporte social intratratamiento	50	1,3 (1,1-1,6)	14,4 (12,3-16,5)
Soporte social extratratamiento	19	1,5 (1,1-2,1)	16,2 (11,8-20,6)
Entrenamiento en solución de problemas	104	1,5 (1,3-1,8)	16,2 (14,0-18,5)
Terapia aversiva	19	1,7 (1,04-2,8)	17,7 (11,2-24,9)
Fumar rápido	19	2,0 (1,1-3,5)	19,9 (11,2-29,0)

TABLA 6. Diferentes tipos de tratamientos farmacológicos

1. Tratamiento farmacológico de primera línea

- Chicles de nicotina
- Parches de nicotina
- Inhalador bucal de nicotina
- Spray nasal de nicotina
- Pastillas para chupar de nicotina (Lozenge)
- Reducción progresiva del número de cigarrillos consumidos diariamente empleando chicles de nicotina. Método RHD
- Bupropión
- Vareniclina
- Combinaciones
 - Parches más chicles de nicotina
 - Parches más inhalador bucal de nicotina
 - Parches más spray nasal de nicotina
 - Parches más bupropion
 - Parches más nortriptilina
 - Parches más paroxetina
 - Parches más venlafaxina

2. Tratamiento farmacológico de segunda línea.

- Nortriptilina
- Clonidina

1. **Chicles de nicotina:** Se trata de una goma de mascar que contiene 2 o 4 mg de nicotina, con los que se obtienen unos niveles medios de nicotina en sangre por encima de los 7 a 10 ng/ml. En la última revisión de la prestigiosa Cochrane, sobre 53 trabajos analizados, la *odds ratio* para la abstinencia con chicles de nicotina fue de 1,43 (95% IC: 1,33 - 1,53), siendo estas cifras independientes de la duración de la terapia, de la intensidad de la ayuda psicológica que reciba el paciente y del contexto donde era realizado el programa de deshabituación. Es recomendable emplear chicles de 4 mg en fumadores con una alta dependencia física por la nicotina, siendo la *odds ratio* para la abstinencia en este caso de 2,20 (95% IC: 1,85 - 3,25).

Es imprescindible para asegurar una eficacia adecuada que el chicle sea utilizado de forma correcta (Técnica de masticación). Se puede recomendar iniciar el uso antes de dejar de fumar y una gran ventaja que posee es que puede emplearse de forma puntual (*ad libitum*) para controlar el craving intenso, o de forma pautada, ajustando la dosis al grado de dependencia para aliviar síntomas del síndrome de abstinencia.

2. **Parches de nicotina:** El parche es un dispositivo cargado de nicotina que es liberada a través de la piel cuando es adherido a ella. Existen dos parches disponibles en el mercado, sin evidenciarse diferencias de eficacia entre ellos: los que liberan nicotina durante 24 horas y los que la liberan durante 16 horas que deben ser retirados durante la noche. La eficacia (*odds ratio*), sobre 41 trabajos publicados, fue de 1,66 (95% IC: 1,53 - 1,81) siendo igualmente la eficacia independiente de la intensidad y

duración del tratamiento psicológico y del contexto donde se realice el programa. Los parches son dispositivos que liberan la nicotina de forma lenta y progresiva, obteniendo niveles adecuados en sangre independientemente de lo que se haga, con escasos efectos secundarios. Es imprescindible instruir al paciente en como utilizarlo

3. Comprimidos para chupar de nicotina (Lozenges): Recientemente ha sido demostrada la eficacia (independientemente de la intensidad y duración del tratamiento psicológico y del contexto del programa) de los comprimidos para chupar de nicotina, como tratamiento del tabaquismo, obteniendo un *odds ratio* de eficacia, analizando 6 trabajos, del 2,00 (95% IC: 1,63 - 2,45) y si lo separamos por cantidad de nicotina en el comprimido la eficacia fue del 2,0 (1,4 - 2,8) para el comprimido de 2 mg y del 2,8 (1,9 - 4,0) para el de 4 mg.
4. Método "Reducción hasta dejarlo (RHD): Se ha observado que reducir el número de cigarrillos consumidos al día no sólo incrementa la motivación para realizar intentos de abandono definitivo del tabaco, sino que además aumenta las posibilidades de lograrlo (OR 2,96, 95% IC: 1,90 - 4,61). El empleo de terapia sustitutiva de nicotina no sólo fue, de forma significativa, más eficaz que el placebo para conseguir una reducción más intensa y mantenida del consumo de tabaco, sino que además las cifras de abstinencia al año fueron mayores.
5. Bupropión: La eficacia del bupropión, para ayudar a dejar de fumar, ha sido demostrada a lo largo de los últimos años (OR 2,0 IC 95%: 1,8 - 2,2). Aunque no existen indicaciones específicas y, son necesarios más datos, se ha apuntado que los antecedentes de trastorno afectivo y la preocupación importante por el aumento de peso serían características específicas para tratar a los fumadores con bupropion.
6. Vareniclina: La vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos habiéndose desarrollado específicamente para ayudar a los fumadores a dejar de serlo. Vareniclina ha demostrado su eficacia como tratamiento para ayudar a dejar de fumar tanto con la dosis recomendada de 2 mg al día en dos tomas de 1 mg durante tres meses (OR 3,1; 2,5 - 3,8) como con la dosis de 1 mg una vez al día (OR 2,1; 1,5 - 3).
7. Combinación de la medicación: Ciertas combinaciones de las medicaciones de primera línea han demostrado su eficacia para ayudar a dejar de fumar, a saber: parche de nicotina (> más de 14 semanas) con chicle o con spray nasal ad libitum (OR 3,6; 2,5 - 5,2), parche de nicotina con bupropion (OR 2,5; 1,9 - 3,4) y parche con inhalador bucal de nicotina (OR 2,2; 1,3 - 3,6). La decisión de iniciar el tratamiento con terapia combinada debe estar basada en la abstinencia, reconociéndose que la supresión de los síntomas del síndrome de abstinencia es mayor que con la terapia única.

En la tabla 7 se pueden observar la efectividad y la tasa de abstinencia logradas por los diferentes tratamiento farmacológicos,

Por otra parte, en un intento de mejorar los resultados de tratamiento del

TABLA 7: Efectividad y tasa de abstinencia de los diferentes tratamientos farmacológicos (Extraído de Fiore et al. Update 2008)

Medicación	Número de brazos	Odds ratio Estimada (IC 95%)	Tasa abstinencia estimada (IC 95%)
Placebo	80	1.0	13,8
Monoterapias			
Vareniclina (2mg/día)	5	3,1 (2,5 – 3,8)	33,2 (28,9 – 37,8)
Spray nasal de nicotina	4	2,3 (1,7 – 3,0)	26,7 (21,5 – 32,7)
Parche Nicotina alta dosis (> 25 mg) Standard y larga duración del tratamiento	4	2,3 (1,7 – 3,0)	26,5 (21,3 – 32,5)
Tto Larga duración con chicle nicotina (> 14 semanas)	6	2,2 (1,5 – 3,2)	26,1 (19,7 – 33,6)
Vareniclina (1 mg al día)	3	2,1 (1,5 – 3,0)	25,4 (19,6 – 32,2)
Inhalador de nicotina	6	2,1 (1,5 – 2,9)	24,8 (19,1 – 31,6)
Clonidina	3	2,1 (1,2 – 3,7)	25 (15,7 – 37,3)
Bupropion SR	26	2,0 (1,8 – 2,2)	24,2 (22,2 – 26,4)
Parche de nicotina (6 – 14 semanas)	32	1,9 (1,7 – 2,2)	23,4 (21,3 – 25, 8)
Tto larga duración con parche de nicotina (> 14 semanas)	10	1,9 (1,7 – 2,3)	23,7 (21,0 – 26,6)
Nortriptilina	5	1,8 (1,3 – 2,6)	22,5 (16,8 – 29,4)
Chicle de nicotina (6 – 14 semanas)	15	1,5 (1,2 – 1,7)	19,0 (16,5 – 21,9)
Terapias Combinadas			
Parche (Larga duración; > 14 semanas) + ad lib TSN (chicles o spray)	3	3,6 (2,5 – 5,2)	36,5 (28,6 – 45,3)
Parche + Bupropion	3	2,5 (1,9 – 3,4)	28,9 (23,5 – 35,1)
Parche + Nortriptilina	2	2,3 (1,3 – 4,2)	27,3 (17,2 – 40,4)
Parche + Inhalador	2	2,2 (1,3 – 3,6)	25,8 (17,4 – 36,5)
Parche + Segunda generación de antidepresivos (Venlafaxina, Paroxetina)	3	2,0 (1,2 – 3,4)	24,3 (16,1 – 35,0)

tabaquismo con la TSN, se ha publicado recientemente en nuestra sociedad un folleto en el que se repasan estas nuevas formas de uso. En dicho folleto se intenta establecer una individualización del tratamiento mediante sustitutivos de nicotina estableciendo una relación entre el número de cigarrillos consumidos al día (calculando los niveles de nicoti-

na que se podrían absorber) y proponiendo así diferentes dosis de TSN para cubrir más idóneamente la tasa de nicotina en sangre, debiéndose sustituir al menos el 80% de la nicotina que el fumador mientras fuma. Otra posible vía de tratamiento es conseguir nuevas vías de administración, en la actualidad se han valorado un chicle de liberación bifásica, chicle de liberación rápida, bolsita de nicotina y el spray bucal. Por otra parte se ha evaluado el uso de la TSN durante más tiempo del indicado y se debe valorar esta prolongación de su uso en pacientes con alta dependencia, en sujetos que presentan recaídas en su proceso de abandono o en una recaída inmediata tras suspender el tratamiento con TSN o en sujetos en quienes al reducir dosis presentan un incremento de la sintomatología del síndrome de abstinencia. También se ha demostrado que el utilizar TSN en el período inmediato antes del día de abandono aumenta las tasas de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso Muñoz JE. Manejo diagnóstico del fumador. En Ángela Ramos Pinedo y M^a Luisa Mayayo Ulibarri Coordinadores. Abordaje del tabaquismo. Manual SEPAR de Procedimientos. Barcelona, Alaoeste-SEPAR 2007: 9 – 24
- Fiore MC, Jaén CR, Baker TR, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence. 2008 update. Clinical Practice Guideline. Rockville, US. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.
- Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto Muñoz JL et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso. Arch Bronconeumol. 2003; 39: 35 – 41.
- Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Granda Orive JI, Florez Martín S, Mayayo Ulibarri M, Cristóbal Fernández M, et al. Nuevas formas de uso de la terapia sustitutiva con nicotina. Análisis de su eficacia y seguridad en el tratamiento del tabaquismo. NEUMOMADRID Editor. 1^a Edición, Madrid 2009.
- Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Ramos Pinedo A, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Granda Orive JI, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico del tabaquismo. Propuesta de financiación. Arch Bronconeumol 2008; 44: 213 – 9.
- Lorza Blasco JJ. Diagnóstico de la dependencia a la nicotina. Carlos A. Jiménez Ruiz y Karl Fagerström Editores. Tratado de tabaquismo, 2^a Edición. Madrid, ERGON 2007: 287 – 306.
- Organización Mundial de la Salud. Report 2008. Disponible en URL (Consultada 8 de abril de 2009): www.who.org.
- Ramos Pinedo A, Prieto Gómez E. Estudio clínico del fumador. En: Carlos A. Jiménez Ruiz y Karl Fagerström Editores. Tratado de tabaquismo, 2^a Edición. Madrid, ERGON 2007: 275 – 286.
- Solano Reina S, García-Tenorio Damasceno A, Granda Orive JI. El paciente que va dejar de fumar. En: Barrueco Ferrero M, Hernández Mezquita M y Torrecilla García M editores. Madrid, ERGON 2006: 97 – 114.
- Stead LF, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. Cochrane Database of Systematics Reviews. 2007 Issue 1 Art N^o CD006103.
- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database System Review. 2008 Jan 23;(1): CD000146.

20. Neumoconiosis

I. Cano Pumarega, Z. Vasquez Gambasica,
A. Abad Fernández, M.A. Juretschke Moragues

RESUMEN

Se denomina neumoconiosis al conjunto de enfermedades pulmonares resultantes de la inhalación y acumulación de polvo inorgánico. Dado que carecen de tratamiento curativo, la clave en su manejo es la prevención médico-técnica a lo largo de toda la vida laboral del trabajador expuesto. Constituye un problema de salud pública de gran interés tanto por su morbilidad como por el número de bajas laborales e incapacidades que produce. La relación entre la enfermedad del trabajador y su ambiente laboral debe basarse en datos objetivos, ya que su diagnóstico implica un cambio de trabajo y, probablemente, una compensación económica. Es primordial detectar y corregir situaciones ocupacionales que determinen su aparición, para lo que es necesario un abordaje multidisciplinario.

INTRODUCCIÓN

La neumoconiosis engloba un conjunto de enfermedades pulmonares que se caracterizan por ser producidas por inhalación de polvo inorgánico en altas concentraciones y con un tamaño adecuado para alcanzar el alveolo respiratorio. En la tabla 1 se recogen las principales enfermedades pulmonares definidas como neumoconiosis.

El término de neumoconiosis se definió en la cuarta Conferencia Internacional de Neumoconiosis como "la acumulación de polvo en los pulmones y las reacciones tisulares a su presencia". Y es definida por disposiciones legales como "cualquier alteración o enfermedad pulmonar crónica y sus secuelas debidas a inhalación de polvo inorgánico". La lesión pulmonar desencadenada por la inhalación de estas partículas va a depender de diversos factores como son: la naturaleza química, el tamaño y la forma de estas partículas, la concentración en el aire ambiente, la duración de la exposición, la distribución y los mecanismos de depuración y las variaciones individuales en la respuesta inflamatoria. Las alteraciones histológicas pueden ser del tipo de las fibrosis intersticiales -focales o difusas-, (como en el caso de la sílice o el carbón), o pueden evidenciarse macrófagos cargados de partículas con reacciones fibrosas acompañantes menos evidentes (hierro, estaño, bario). Para su aparición, necesitan un periodo de exposición largo (excepto las presentaciones atípicas), además de un periodo de latencia. Es fundamental conocer la historia laboral detallada a través del trabajador, los registros de mediciones de polvo a los que ha estado expuesto, la descripción del ambiente laboral y la situación laboral actual.

La neumoconiosis, una vez establecida, presenta lesiones irreversibles que carecen de tratamiento. Por ello, el único manejo consiste en la preven-

TABLA 1. Principales enfermedades definidas como neumoconiosis.

ENFERMEDAD	AGENTE	LESIÓN HISTOLÓGICA	HALLAZGO RADIOLÓGICO
Silicosis	Sílice	Nódulos silicóticos, silicoproteínosis o neumonía intersticial usual	Patrón reticulonodular difuso, o fibrosis masiva progresiva
Neumoconiosis del Carbón	Sílice y carbón	Mácula, Nódulos hialinos estrellados, o neumonía intersticial usual	Patrón nodular, o fibrosis masiva progresiva
Asbestosis	Asbesto o amianto	Neumonía intersticial usual, cuerpos de asbesto	Patrón intersticial reticulonodular, placas pleurales, atelectasia redonda, fibrosis
Beriliosis	Berilio	Granulomas no necrosantes, neumonitis intersticial	Opacidades parcheadas
Siderosis	Hierro	Máculas, macrófagos peribronquiolares y alveolares con depósitos de hierro	Patrón reticulonodular difuso
Talcosis	Talco	Granulomas de cuerpo extraño	Patrón intersticial, nodular, placas pleurales
Caolinosis	Caolín	Nódulos fibróticos	Patrón nodular
Neumoconiosis del aluminio	Aluminio	Fibrosis intersticial, nódulos fibróticos	Opacidades irregulares, infiltrado intersticial
Neumoconiosis de metales duros	Cobalto	Neumonía intersticial de células gigantes multinucleadas	Patrón reticulonodular

ción médico-técnica de su aparición, procurando que el personal expuesto se encuentre en un ambiente con niveles por debajo del valor umbral límite. Existen límites máximos, establecidos por la ley de partículas inhalables para cada industria, con reconocimiento de riesgo de neumoconiosis. Los países desarrollados cuentan con medidas de exposición y revisiones periódicas, a fin de verificar la ausencia de enfermedad ocupacional y apartar a los trabajadores afectados de los sitios de exposición.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar una enfermedad ocupacional es necesario identificar el agente causal y demostrar una relación entre éste y la enfermedad respiratoria. Es primordial la realización de una historia clínica exhaustiva, con

una historia ocupacional detallada, condiciones del lugar de trabajo, aspectos ambientales y sistema de extracción del agente o sustancia en cuestión (Tabla 2). El diagnóstico se realiza integrando datos clínicos, hallazgos de los estudios de imagen, pruebas de función pulmonar, estudios histológicos, inmunológicos y citológicos.

TABLA 2. Historia clínica en la Enfermedad Pulmonar Ocupacional*.

Datos generales:

- Edad, peso, talla, raza.
 - Residencia habitual
 - Nivel socio económico.
 - Hábitos tóxicos (tabaco, drogas, alcohol).
 - Antecedentes personales y familiares.
 - Antecedentes de enfermedades respiratorias previas.
 - Antecedentes de atopia.
 - Tratamientos realizados y medicación actual.
-

Historia ocupacional detallada:

- Relación cronológica de todos los trabajos anteriores y actividades de ocio.
 - Materiales utilizados en su trabajo y actividades de ocio.
 - Intensidad y duración de la exposición a cada uno de ellos.
 - Fecha de comienzo de los síntomas, e intervalo de exposición y aparición.
 - Medidas de prevención usadas.
 - Situación clínica durante la jornada laboral o modificaciones de la misma.
 - Condiciones del lugar, aspectos ambientales, registros de medición de polvo inorgánico a los que se ha estado expuesto.
 - Si hay otros trabajadores afectados de forma similar.
-

* Modificado de F. Casas Maldonado. Enfermedades pulmonares ocupacionales. En: J.G. Soto Campos, coordinador. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. Madrid: Ergón; 2005. p. 403.

Clínica

Es inespecífica; pudiendo estar los individuos totalmente asintomáticos o presentar tos, expectoración, disnea o dolor torácico. Es importante indagar acerca de la fecha de comienzo de los síntomas, del intervalo entre la exposición y la aparición de los mismos y de la relación con la jornada laboral. Se debe realizar una exploración física general y valorar si el sujeto presenta signos de insuficiencia respiratoria aguda o crónica.

Estudios Radiológicos

Son asimismo inespecíficos, dependiendo del tipo de exposición y estadio evolutivo. Es interesante y de gran ayuda disponer de estudios de imagen de tórax previos que permitan comparar los cambios establecidos. La Oficina Internacional del Trabajo (ILO) ha generado un esquema de lectura de las alteraciones radiológicas propias de la neumoconiosis que aparecen en las radiografías de tórax, a fin de codificar los cambios parenquimatosos y pleurales de forma sencilla y reproducible (Tabla 3). Este esquema se basa en unas imágenes patrón con las que se comparan los estudios realizados.

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) va a permitir conocer mucho antes y de forma más precisa las lesiones existentes, estando indicada su realización en la evaluación de una posible neumoconiosis. La TCAR tiene significado pronóstico, sobre todo en los casos incipientes y de etiología incierta.

TABLA 3. Clasificación radiográfica de la Neumoconiosis de la ILO*.

Pequeñas opacidades: sombras menores de 1 cm. de diámetro.		
Forma	Regulares	Irregulares
Menores o igual a 1.5 mm de diámetro	p	s
Mayor de 1.5 mm y menores de 3 mm de diámetro	q	t
Mayor de 3 mm y menores de 10 mm de diámetro	r	u
Clases de profusión: 0/- ausentes, 3/+ afectación máxima. Según el número de opacidades que aparecen en la radiografía.		
Opacidades grandes: sombras mayores de 1 cm de diámetro.		
A.- La suma de los diámetros de las lesiones no supera lo 50 mm.		
B.- El área total ocupada por las lesiones, no supera el área del lóbulo superior derecho.		
C.- El área total ocupada por las lesiones es mayor que el área total del lóbulo superior derecho.		
Posteriormente se recogen la presencia de otras alteraciones como adenopatías, engrosamientos pleurales, calcificaciones.		

* ILO: International Labour Office

Pruebas de función pulmonar

Son útiles para conocer el estado de salud del paciente, identificar a sujetos en situación de riesgo de aparición de enfermedades respiratorias y para la valoración de la incapacidad laboral. Las exploraciones fundamentales que se realizan son: la espirometría simple, la espirometría forzada, la determinación de los volúmenes pulmonares y la difusión pulmonar (Tabla 4).

Otras pruebas complementarias

Los estudios inmunológicos, citológicos e histológicos pueden obtenerse en diversas muestras (sangre periférica, muestra bronquial o tejido pulmonar) y mediante distintas técnicas como el lavado broncoalveolar, la biopsia bronquial o transbronquial, la toracoscopia o la toracotomía exploradora. Así mismo, se puede determinar la presencia de minerales en espu- to y tejidos.

Un diagnóstico de presunción es suficiente en el 95% de los casos de enfermedad ocupacional respiratoria si se establecen minuciosamente los antecedentes laborales y las características o patrón radiológico correspondiente. No obstante, puede ser necesaria una confirmación histológica para establecer un diagnóstico de certeza. En aquellos casos en los que pueda

TABLA 4. Grados de deficiencia respiratoria*.

Variables PFP	Grado I: 0% No DCT	Grado II: 10-25% DCT leve	Grado III: 26-50% DCT moderada	Grado IV: 51-100% DCT grave
FVC	≥ 80%	60-79%	51-59%	< 50%
FEV1	≥ 80%	60-79%	41-59%	< 40%
FEV1/FVC	≥ 0,70			
DLCO	≥ 70%	60-69%	41-59%	< 40%
VO ₂ máx	>25ml/Kg/min	20-25ml Kg/min	15-20ml Kg/min	<15ml/Kg/min

* Modificado de F. Casas Maldonado. Enfermedades pulmonares ocupacionales. En: J.G. Soto Campos, coordinador. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. Madrid: Ergón; 2005. p. 404.

PFP: pruebas de función pulmonar; DCT: deficiencia corporal total; FVC: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión para el monóxido de carbono; VO₂ máx.: consumo máximo de oxígeno.

plantearse la posibilidad de un diagnóstico diferencial, deberán realizarse estudios adicionales. Las entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son, principalmente: sarcoidosis, tuberculosis, neoplasias pulmonares, otras enfermedades intersticiales y neumonitis por hipersensibilidad.

TRATAMIENTO

La neumoconiosis, al igual que otras enfermedades intersticiales caracterizadas por la presencia de fibrosis, no dispone de tratamiento eficaz o curativo. Tan sólo en el caso de la silicoproteinosi se recomienda tratamiento con esteroides y lavado broncoalveolar, aunque la respuesta es variable. También existen estudios que sugieren un efecto beneficioso en la evolución de la beriliosis crónica tras el tratamiento con corticoides.

Por tanto, los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse principalmente a:

- Tratar complicaciones, como broncoespasmo, hipoxemia o cor pulmonale.
- Identificar y tratar las posibles infecciones intercurrentes, mediante el empleo de oxígeno, broncodilatadores o antibióticos.
- Fomentar el abandono del tabaco.
- Minimizar o suspender la exposición al agente causante, según las lesiones pulmonares encontradas en cada paciente.
- Identificar precozmente a trabajadores con un empeoramiento de la función pulmonar y situarlos en otros puestos de trabajo.
- Realizar un registro médico adecuado sobre el grado de deterioro físico, reconociendo la progresión rápida de las lesiones radiológicas mediante un control médico periódico.
- Vacunación contra la gripe y el neumococo
- Educación sobre signos y síntomas del cáncer de pulmón y mesotelioma.
- Informar o asesorar apropiadamente al paciente, a efectos de recibir una pensión compensatoria si la exposición ha sido de origen ocupacional, de acuerdo con la legislación vigente.

TABLA 5. Principios básicos para control y prevención*

-
- Realizar protocolos médicos específicos para identificar trabajadores con riesgo de EPOC o asma y practicar exámenes periódicos, anuales o semestrales.
 - Sustitución del agente tóxico inhalado por otro no tóxico o menos tóxico.
 - Métodos eficaces de almacenamiento y transporte de sustancias tóxicas.
 - Automatización de trabajos en aquellas zonas de alto riesgo.
 - Usos de sistemas de humidificación, ventilación o de flujo laminar, que reduzcan la concentración del agente inhalado hasta niveles aceptables en el área de trabajo. Mecanismos de aspiración de polvo.
 - Uso de equipos de protección respiratoria. Mascarillas de protección individual, de eficacia comprobada y debidamente autorizadas.
 - Aislamiento de cabinas de vehículos y puestos de mando de maquinas a distancia
 - Rotación del personal. Ante sujetos sensibilizados a una sustancia es necesario el cambio de puesto de trabajo o incluso el cambio de trabajo.
 - Establecer programas educacionales sobre prevención de riesgos y deshabituación tabáquica
-

* Modificado de F. Casas Maldonado. Enfermedades pulmonares ocupacionales. En: J.G. Soto Campos, coordinador. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. Madrid: Ergón; 2005. p. 405.

PREVENCIÓN

Las únicas medidas de actuación eficaces para reducir el riesgo de aparición de enfermedad se dirigen a controlar el nivel de exposición al agente en cuestión, si bien no se conoce de forma exacta un nivel exento de riesgo. En la tabla 5 se muestra un resumen de las medidas más eficaces de control. En cuanto a la prevención médica, cabe destacar la importancia de ofertar programas de deshabituación tabáquica a estos pacientes (ya que se trata de un grupo de riesgo), y la necesidad de reconocimientos periódicos, a fin de poder realizar una detección precoz de la enfermedad y sus posibles complicaciones.

VALORACIÓN DE LA INCAPACIDAD LABORAL

Las neumoconiosis son enfermedades que, como ya se ha comentado, en su mayoría son causadas por la exposición laboral a una sustancia. Para la determinación del grado de incapacidad y su compensación correspondiente, el Estado ha regulado una serie de situaciones.

El artículo 116 de la Ley General de la Seguridad Social (LGSS) establece como **enfermedad profesional (EP)** aquella contraída como consecuencia del trabajo ejecutado por cuenta ajena en las actividades que se especifican en el listado de EP correspondientes y que esté provocada por elementos o sustancias indicadas para cada enfermedad profesional. La relación de enfermedades profesionales actualmente vigente en el Sistema de Seguridad Social fue aprobada en el RD 1299/2006. En el anexo 1 del mismo, en el epígrafe del grupo 4, se hace mención a la neumoconiosis, detallándose las principales actividades capaces de producir la enfermedad (Tabla 6).

El artículo 115 de la LGSS define como **accidente de trabajo (AT)** aquella lesión corporal que el trabajador sufra con ocasión o por consecuencia

TABLA 6. Enfermedades profesionales causadas por inhalación de sustancias o agentes (grupo 4)*

Agente	Principales actividades capaces de producir enfermedades relacionadas con el agente
Polvo de sílice libre	Trabajadores expuestos: En minas, túneles, canteras, galerías, obras públicas, tallado y pulido de rocas silíceas, trabajos de canteras, trabajos en seco, de trituración, tamizado y manipulación de minerales o rocas, fabricación de carborundo, vidrio, porcelana, loza, y otros productos cerámicos, fabricación y conservación de los ladrillos refractarios a base de sílice, fabricación y manutención de abrasivos, de polvos detergentes, trabajo de desmolde, desbardado y desarenado en las fundiciones, trabajos con muelas (pulido y afinado), que contengan sílice libre, trabajos en chorro de arena y esmeril, industria cerámica o siderometalúrgica, fabricación de refractarios y abrasivos, industrias de papel y fabricación de pinturas, plásticos y gomas.
Polvo del carbón	Trabajos que implican exposición al carbón.
Polvo de amianto	Trabajos de extracción, manipulación y tratamiento de minerales o rocas amentíferas, fabricación de tejidos, cartones y papeles de amianto, tratamiento preparatorio de fibras de amianto (cardado, hilado, tramado), aplicación de amianto a pistola, trabajo de aislamiento térmico en construcción naval, de edificios y de su destrucción, fabricación de guarniciones para frenos y embragues, de productos de fibrocemento, de equipos contra incendios, de filtros y cartón de amianto, de juntas de amianto y caucho, desmontaje y demolición de instalaciones que contengan amianto.
Otros polvos minerales (talco, caolín, mica, otros silicatos)	Extracción y tratamiento de minerales que liberen polvo de silicatos, industria farmacéutica y cosmética, industria cerámica y de la porcelana, fabricación de materiales refractarios, industria textil, de alimentación, del papel del linóleo, cartón, de ciertas especies de fibrocemento, industrias de caucho, fabricación de tintes y pinturas, industrias de pieles, de perfumes, de productos de belleza, fábrica de jabones, joyería, industria química y metalúrgica, trabajo de explotación de minas de hierro, trabajos expuestos a la inhalación de talco combinado con tremolita, serpentina o antofilita y operaciones de molido y ensacado de la barita.
Polvo de aluminio	Extracción de aluminio a partir de sus minerales, en particular la separación por fusión electrolítica del óxido de aluminio, de la bauxita (fabricación de corindón artificial), preparación de polvos y aleaciones de aluminio, fabricación y manipulación de abrasivos de aluminio, fabricación de artefactos pirotécnicos con granos de AL, utilización de hidrato de AL en la industria papelería, uso en el tratamiento de agua, refinerías de petróleo.
Berilio	Manipulación y empleo de berilio y sus compuestos (fluoruro doble de glucinio y sodio), especialmente extracción y metalurgia de berilio, industria aeroespacial, industria nuclear, extracción de berilio para preparación de aleaciones, fábrica de cristales, cerámicas y porcelanas, fabricación de barras de control de reactores nucleares.

* RD 1299/2006 de 10 de noviembre (Anexo I), por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social

del trabajo que ejecute por cuenta ajena y aquellas enfermedades no consideradas como profesionales, pero que se contrajeron realizando el trabajo o por causa del mismo.

La **incapacidad temporal (IT)** es definida como aquella situación debida a enfermedad común (EC) o profesional (EP), accidente de trabajo o accidente no laboral (ANL), durante la cual el trabajador recibe asistencia sanitaria y está impedido para el trabajo, de modo que el paciente no va a trabajar y sigue percibiendo el subsidio mientras es valorado por el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS). Actualmente, la IT tiene un plazo de duración de 12 meses. Si entre los diferentes procesos de baja médica por recaída de la misma patología no median al menos 6 meses, se acumularán unos procesos con otros, siendo aplicable la suma total de los 12 meses referidos. Agotado este tiempo, el INSS es el único organismo competente para decidir sobre la situación administrativa del paciente, pudiendo optar entre mantener la baja (prórroga de IT) como máximo otros 6 meses más para no superar los 18 meses de agotamiento por plazo máximo de IT, valorar una posible incapacidad permanente o emitir el alta médica.

La **invalidez o incapacidad permanente (IP)**, según el artículo 136 de la LGSS, es aquella situación del trabajador en la que, después de haber estado sometido al tratamiento prescrito y de haber sido dado de alta médicamente, presenta reducciones anatómicas y/o funcionales graves, susceptibles de determinación objetiva y previsiblemente definitivas, que disminuyan o anulen su capacidad laboral. La IP se caracteriza por la valoración de la reducción de la capacidad de trabajo en función de las lesiones que sufre el paciente. Las indemnizaciones derivadas de su reconocimiento pretenden suplir parte de las pérdidas por rentas ocasionadas por la enfermedad, ya sea mediante pensión, prestación periódica o vitalicia. Las prestaciones reconocidas por el INSS son de carácter estatal, implicando la necesidad de cumplir ciertos requisitos administrativos como son: afiliación a la Seguridad Social (SS), situación de alta y un periodo mínimo de cotización previa. En los pacientes con patología respiratoria debida a EP, la IP es declarable años después de la edad de jubilación. A modo de ejemplo de lo expuesto, la Tabla 7 refleja la calificación de incapacidad en relación con el estadio de enfermedad en la silicosis (según lo establecido en la Orden del Ministerio de Trabajo de 15 de abril de 1999).

La tramitación de la IP puede realizarse por diversas vías: por iniciativa propia de la Dirección Provincial del INSS, ante una petición por parte de la Inspección de Trabajo y SS, o por criterio propio del paciente a instancia de parte. En la Orden TAS/1/2007, por la que se establece el modelo de parte de enfermedad profesional, se dictan normas para su elaboración y transmisión, que debe realizarse por vía electrónica mediante la aplicación informática llamada CEPROSS (www.seg-social.es). Posteriormente, el paciente es valorado por la unidad médica del Equipo de Valoración de Incapacidades (EVI), que trabaja adscrito al tribunal de incapacidades del INSS, realizándose un informe médico de síntesis. Después de analizar las limitaciones y conclusiones descritas por el médico evaluador, la EVI emitirá el dictamen correspondiente que deberá informar sobre la existencia de una invalidez y su grado correspondiente. Si se reconoce IP, se dispone de un plazo de 10 días para formular alegaciones. Una vez obtenida la resolución definitiva, debe ser notificada a todas las partes interesadas.

En el sistema de Seguridad Social, el reconocimiento de EP conlleva una serie de prestaciones. Por una parte, las de tipo asistencial, que incluyen: las técnicas diagnósticas y terapéuticas necesarias, las prescripciones farmacéuticas (gratuitas), cirugía plástica reparadora, ortopedia y rehabilitación. Por otra parte, las prestaciones económicas, donde la cuantía de las mismas supone el 75% de la base reguladora desde el día siguiente al de la baja laboral. Sin embargo, la base reguladora con que se hacen los cálculos de una pensión de IP es superior a la de las contingencias comunes, ya que incluye el salario real de los 12 meses precedentes (salario, trienios, pagas extras, horas extraordinarias), mientras que en las contingencias comunes no se incluyen esos conceptos y se valoran los 72 meses previos. Otra característica de las contingencias laborales es el derecho a optar a un cambio de puesto de trabajo. Sin embargo, la realidad es que es frecuente se alegue por parte de la empresa la ausencia de un puesto alternativo de trabajo, lo que implica que el trabajador pierda su empleo. Así, es común que algunos pacientes traten de ocultar la enfermedad en sus fases iniciales.

Por último, hay que recordar que para el reconocimiento de una IP por EP, no sólo debe padecerse una de las patologías del listado por un agente responsable reconocible sino, también, una profesión de riesgo para contraerla. Es por ello que algunos casos de enfermedad no obtienen el reconocimiento esperado de EP, como ocurre por ejemplo con la patología

TABLA 7. Esquema de evaluación de incapacidad laboral en la silicosis y neumoconiosis del carbón*.

Lectura ILO 2000	Diagnóstico	Función pulmonar	Discapacidad	Compensación legal Grado de incapacidad	Compensación legal si coexiste enfermedad respiratoria o cardiaca
0/- a 1/0	No silicosis	Normal	Ninguna		
1/1 a 3/3	Silicosis simple	Normal	Total para trabajo con exposición al agente causal	Ninguna, se recomienda cambio de trabajo [†]	Incapacidad permanente total 75%
FMP Categoría A	Silicosis complicada	Normal	Total para trabajo con exposición al agente causal	Incapacidad permanente total 55-75%	Incapacidad permanente absoluta 100%
FMP categorías B y C	Silicosis complicada	Normal o defecto ventilatorio	Absoluta para todo tipo de trabajos	Incapacidad permanente absoluta 100%	Incapacidad permanente absoluta 100-120%

* De C. Martínez, A. Cano, N. Núñez. Silicosis y Neumoconiosis del Carbón. En: M.A. Juretschke Moragues, J.L. Rodríguez Hermosa, editores. Enfermedades ocupacionales. Madrid: Ergón; 2008. p105.

† En los casos en los que coexista otra enfermedad respiratoria o cardíaca que genere pérdida de función se incrementará a incapacidad permanente total

ILO: International Labour Office; FMP: fibrosis masiva progresiva.

secundaria al amianto cuando la exposición ha sido por haber vivido cerca de las fábricas de amianto o por manipulación de las ropas del trabajador por otros familiares, en vez de por exposición laboral directa.

Como resumen de todo lo expuesto hasta el momento se puede consultar la figura 1, en la que se detalla el algoritmo de manejo de la neumoconiosis.

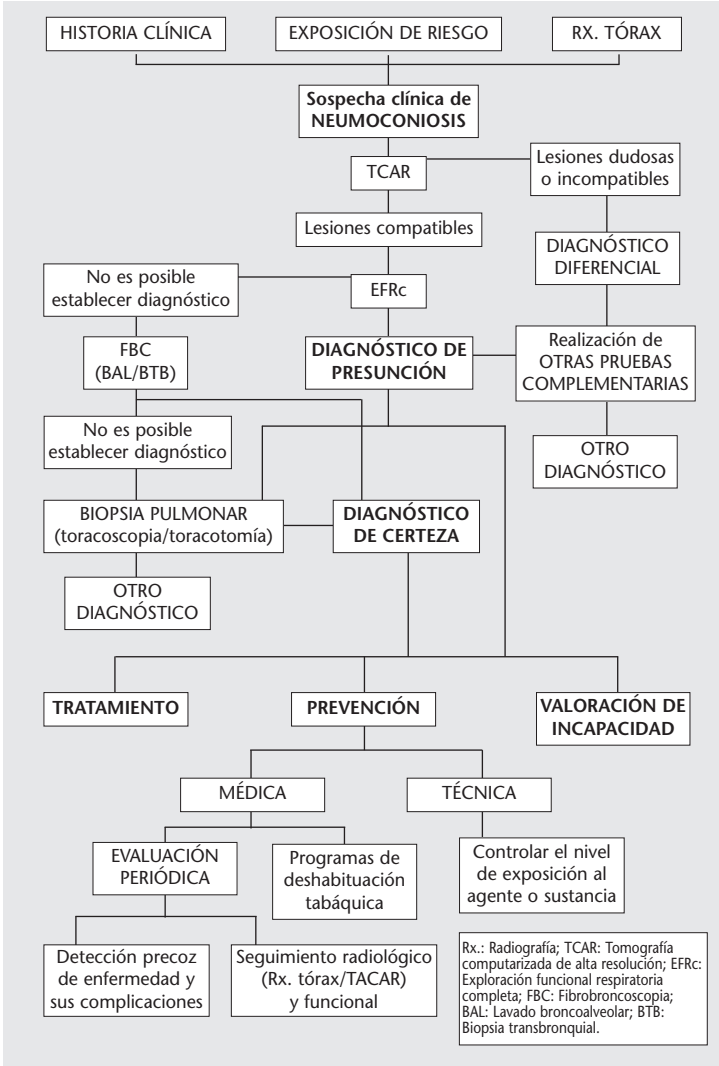


FIGURA 1. Algoritmo de manejo de la Neumoconiosis

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am. J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 691-715.
2. Casas Maldonado F. Enfermedades pulmonares ocupacionales. En: Soto Campos JG, coordinador. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*. Madrid: Ergón; 2005. p. 403.
3. International Labour Office (ILO). Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis. Revised edition 2000 (Occupational Safety and Health Series No. 22). International Labour Office: Geneva, 2002.
4. Isidro M, Shams K, Alday E, Carretero Sastre JL et al. Guidelines on asbestos-related pleuropulmonary disease. *Arch Bronchoneumol* 2005; 41:153-68.
5. Juretschke Moragues MA, Rodríguez Hermosa JL, editores. *Enfermedades ocupacionales*. Madrid: Ergón; 2008.
6. Lee HS, Phoon WH, Ng TP. Radiological progression and its predictive risk factors in silicosis. *Occup Environ Med* 2001; 58:467-71.
7. Orden del Ministerio de Trabajo, de 15 de abril de 1999, de prestaciones por invalidez, por el que se establecen los grados de silicosis (BOE de 8 de mayo de 1969).
8. Real Decreto-leg 1/1994, de 20 de junio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social.
9. Real Decreto 1922/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el Sistema de la Seguridad Social.
10. Reglamento sobre trabajos con riesgo por amianto. Artículo 2º. Orden 31/10/84 del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social
11. Rodríguez Cocina B, Rojo Ortega JM, Mosquera Pestaña JA. Neumoconiosis. *Medicine* 2006; 9:4140-4152.
12. Rudd RM, Banks DE, Chang W. Enfermedades profesionales y ambientales del pulmón. En: Albert R, Spiro S, Jett J, editores. *Tratado de Neumología*. Madrid: Harcourt; 2001.
13. Steenland K, Brown D. Silicosis among gold miners: exposure-response analyses and risks assessment. *Am J Public Health*. 1995; 85:1372-7.
14. The Fourth International Pneumoconiosis Conference: Working party on the definition of pneumoconiosis report. Geneva;1971.
15. Weill H, Jones RN. Enfermedades Pulmonares Laborales. En: Fissman AP, editor. *Tratado de Neumología*. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 1991. p.716-52.

21. Neumonitis por hipersensibilidad

M^a Piñeiro Martínez, I. Escribano Gimeno,
F. González Garrido, M. Calle Rubio

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

La neumonitis por hipersensibilidad (NH), también denominada alveolitis alérgica extrínseca (AAE), pertenece a un espectro de enfermedades pulmonares intersticiales, alveolares y bronquiolares resultado de la inflamación inducida por una respuesta inmunológica anormal frente a la inhalación de una amplia variedad de materiales, generalmente orgánicos, de bajo peso molecular (haptenos), que pueden llevar al daño pulmonar irreversible. A pesar de los términos de hipersensibilidad y alérgica, la NH no es una enfermedad atópica y no se asocia a aumento de IgE ni de eosinófilos.

Tanto la prevalencia como la incidencia de NH es muy variable entre distintas poblaciones, probablemente en relación a los diferentes tipos de intensidad, frecuencia y duración de la exposición al antígeno inhalado; y factores del huésped que todavía no han sido identificados. Por ello las cifras de prevalencia e incidencia no se conocen con exactitud.

A diferencia de la mayoría de enfermedades pulmonares, el tabaco parece jugar un papel protector, encontrando una curiosa predominancia de la enfermedad en pacientes no fumadores (del 80 al 95%). Los mecanismos de este fenómeno son desconocidos, pero podrían estar relacionados con el efecto antiinflamatorio de la nicotina.

Un hecho importante es la enorme variabilidad de la susceptibilidad entre las diferentes poblaciones expuestas y la aparente resistencia a la enfermedad de la mayoría de los individuos expuestos; que se explicaría por diferencias en la exposición o en la respuesta del huésped a dicha exposición.

En nuestro medio, las NH más frecuentes son la enfermedad del pulmón del granjero, la enfermedad del pulmón del cuidador de aves, la estipatosis y la suberosis.

TABLA 1. Etiologías de la NH.

Enfermedad	Fuente del antígeno	Antígeno
Pulmón del granjero	Heno enmohecido	<i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i>
Suberosis	Corcho enmohecido	<i>P. frequentans</i>
Estipatosis	Esparto	<i>A. fumigatus</i>
Pulmón del cuidador de aves	Sueros, proteínas y excrementos de aves	<i>T. vulgaris</i>

Se han implicado mecanismos de hipersensibilidad tipo III mediada por inmunocomplejos con la presencia de anticuerpos precipitantes del tipo IgG, aunque también IgA e IgM. Otro mecanismo de hipersensibilidad implicado es el IV, mediado por células, pues se ha demostrado tanto en suero como en lavado broncoalveolar (LBA) un aumento y activación de los linfocitos T con predominio de los CD8 (siendo el cociente CD4/CD8 < 1)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia pulmonar, o la transbronquial cuando es diagnóstica, revelan una reacción inflamatoria que afecta a los bronquiolos terminales, alveolos e intersticio.

En el intersticio se aprecia un infiltrado con predominio de linfocitos con distribución focal y disposición peribronquiolar. También están aumentados los histiocitos, PMN, eosinófilos y células plasmáticas.

En el espacio alveolar se observa un infiltrado con características similares, con predominio de linfocitos y, en ocasiones, macrófagos espumosos debido a la existencia de una bronquiolitis obliterante.

Es característica de la enfermedad la existencia de granulomas de pequeño tamaño, sin necrosis central, mal definidos y más aislados que en otras enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis. Están formados por histiocitos y/o células gigantes multinucleadas. A veces puede observarse material birrefringente en su interior.

Se ha descrito la presencia de focos de bronquiolitis obliterante en >50% de los casos. Los bronquiolos distales, los ductos y espacios alveolares están rellenos de tapones formados por fibroblastos y células inflamatorias.

CLÍNICA

Existen 3 formas de presentación clínica: aguda, subaguda y crónica.

La forma aguda de la NH es la más frecuente y la más evidente. Se debe a una exposición intermitente e intensa a los antígenos. Los síntomas son tos seca, disnea progresiva, opresión torácica, fiebre y escalofríos; que alcanzan su máxima expresión entre las 6 y 24 horas del contacto y se resuelven en 1 ó 3 días si cesa el contacto en el antígeno. A la auscultación pulmonar suelen apreciarse crepitantes de predominio en bases que suelen persistir semanas.

La forma subaguda es más insidiosa y se manifiesta gradualmente a lo largo de semanas o meses. La exposición al antígeno suele ser de mayor duración y frecuencia pero de menor intensidad. Se caracteriza por disnea progresiva, tos productiva, febrícula y síndrome constitucional.

La forma crónica puede ser consecuencia de la evolución de la forma aguda/subaguda de la enfermedad o bien se puede llegar a ella sin necesidad de haber presentado formas agudas. Los síntomas son tos, disnea progresiva hasta hacerse de reposo y un cuadro constitucional sin fiebre. Pueden presentar signos clínicos de bronquitis crónica (20-40%) e hiperreactividad bronquial en la prueba de provocación inespecífica con metacolina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NH se debe apoyar en una anamnesis exhaustiva, con evidencia de exposición a un antígeno y tratar de establecer la relación temporal de los síntomas con la exposición al antígeno.

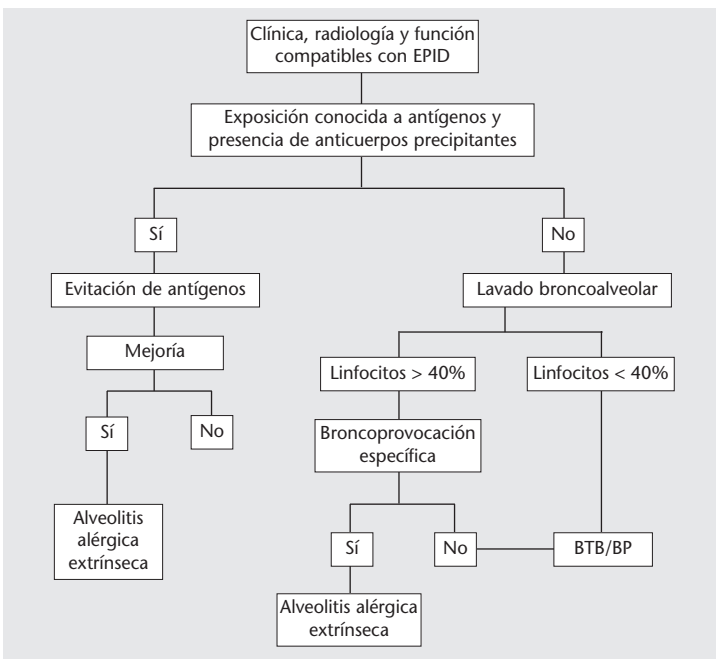
Neumonitis por hipersensibilidad

Existen una serie de datos clínicos, radiológicos, funcionales, inmunológicos y citohistológicos sugerentes, aunque no patognomónicos de la enfermedad.

En cuanto a la radiología, el patrón característico en la placa de tórax en la forma aguda es la presencia de áreas de consolidación alveolar bilaterales y aumentos de densidad nodulares difusos y mal definidos. No obstante, la radiografía de tórax puede ser normal en entre un 10-33% de los casos con alveolitis en LBA y existen placas de tórax normales en sujetos asintomáticos en un 5%. La imagen radiográfica evoluciona hacia la resolución si se retira la exposición al antígeno en un plazo de entre 10 días y 3 meses.

La TAC de tórax es más sensible, mostrando imágenes patológicas en pacientes con radiografía de tórax normal. En la fase aguda se aprecian áreas bilaterales en vidrio deslustrado y pequeñas opacidades nodulares centrolobulillares. Puede haber áreas de consolidación difusa de predominio en campos medios e inferiores. Es típico también un patrón de atenuación en mosaico causado por áreas de vidrio deslustrado y áreas focales de atropamiento aéreo en cortes en espiración.

En la forma crónica suelen coexistir un patrón compatible con fibrosis asociado a enfermedad subaguda con áreas extensas en vidrio deslustrado y micronódulos. En fases más evolucionadas aparece patrón en panel de abejas y bronquiectasias por tracción.



Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de NH.

BP: biopsia pulmonar; BTB: biopsia transbronquial; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa.

PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los mejores estudios en neumonitis por hipersensibilidad se han realizado en la enfermedad del pulmón del granjero y del cuidador de aves. Posteriormente los resultados se han extrapolado a otros tipos.

En todos los casos evitar la exposición al antígeno es el elemento clave en el tratamiento pues normalmente conlleva la resolución de la enfermedad, aunque en algunos casos severos puede ser necesario instaurar corticoterapia.

Evitar la exposición al antígeno

La identificación del antígeno responsable es de gran importancia para actuar sobre el caso índice y poder evitar afectación en otros individuos expuestos.

Eliminar del exceso de humedad, reparar los materiales dañados por el agua, mejorar la ventilación y la limpieza regular de los humidificadores y equipos de aire acondicionado contribuyen a disminuir la colonización por moho y otros agentes microbianos. Del mismo modo se recomienda retirar de las viviendas las aves en los casos de enfermedad del pulmón del cuidador de aves.

En algunos casos es imposible asegurar una completa supresión de la exposición al antígeno sin cambiar de ambiente, lo cual puede implicar cambio de domicilio o de lugar de trabajo, que no siempre es factible. En estos casos el empleo de mascarillas con filtros homologados y equipos adecuados son útiles para la prevención y mejoran el pronóstico.

En pacientes con enfermedad en progresión o enfermedad severa debemos insistir en eliminar la exposición con las medidas que sean necesarias. En otros casos puede que sea suficiente con una protección temporal, pues tampoco se conoce la probabilidad de recurrencia.

Glucocorticoides

Aceleran la recuperación inicial en casos de pulmón del granjero y del cuidador de aves, especialmente en casos severos, y esto se ha extrapolado a todos los tipos de neumonitis por hipersensibilidad. Sin embargo a largo plazo los resultados son similares. Normalmente se emplean en pacientes con enfermedad subaguda o crónica, en especial con los pacientes sintomáticos (disnea, tos, astenia, pérdida de peso), alteración de las pruebas de función respiratoria (alteración ventilatoria restrictiva y capacidad de difusión reducida), hipoxemia o afectación radiológica extensa.

En un estudio de 93 pacientes con la enfermedad del pulmón del granjero se comparaban pacientes tratados con glucocorticoides durante 4 semanas, tratados durante 12 semanas y un grupo en los que únicamente se eliminó la exposición. La resolución de los síntomas fue más rápida en los pacientes tratados con glucocorticoides, pero a los 6 meses no había diferencias entre los tres grupos. Tampoco se demostró beneficio en el tratamiento de 12 meses frente al de 4 meses. Una limitación de este estudio es que los pacientes que no recibieron corticoides presentaban menor grado de severidad de la enfermedad.

En otro ensayo randomizado aleatorizado de 36 pacientes con enfermedad del pulmón del granjero se comparó tratamiento con con prednisolona duran-

te 8 semanas frente placebo. Después de un mes había una mejoría en la difusión de CO en los pacientes que habían recibido corticoides, pero sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa, tampoco en el FEV1, la FVC.

En definitiva el tratamiento se suele iniciar con prednisona vía oral en dosis de 0.5-1.0 mg / kg del peso ideal / día (hasta un máximo de 60 mg al día), administrada en una única toma matutina. Tras una o dos semanas se reduce la dosis durante 2-4 semanas. Normalmente no se requiere terapia de mantenimiento, sobre todo si el paciente ha suspendido la exposición al antígeno.

Los glucocorticoides inhalados podrían ser eficaces en la prevención primaria y secundaria, pero aún ningún estudio lo ha demostrado. En las formas crónicas no consiguen ningún efecto.

En cuanto al pronóstico, es claramente peor en la enfermedad del pulmón del cuidador de aves comparado con el pulmón del granjero, parece que puede estar en relación con un mayor grado de exposición al antígeno, el cual además permanece en el ambiente una vez eliminadas las aves del lugar y tras una descontaminación. El pronóstico en otros tipos de neumonitis por hipersensibilidad es menos conocido. La mayoría de los pacientes recuperan completamente la función pulmonar varios años después de cesar el contacto con el antígeno. En general la pO2 mejora antes que la FVC, y la recuperación de la difusión conlleva más tiempo.

El pronóstico es mejor en los pacientes con exposiciones cortas intermitentes aunque sean de mayor severidad, que en aquellos con exposiciones a bajas cargas de antígeno pero prolongadas. Es excelente en los pacientes que eliminan la exposición al antígeno antes de que las alteraciones radiológicas y fisiopatológicas sean permanentes. Si el contacto con el antígeno persiste, hasta una tercera parte de los pacientes que desarrollan la enfermedad evolucionan a un estado de fibrosis pulmonar con deterioro permanente de la función pulmonar y un peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almohacid Sánchez C. Alveolitis alérgica extrínseca. En: Martín Escribano P., Ramos Seisdedos G., Sanchis Aldás J., editores. Medicina Respiratoria. 2ª edición. Madrid: Aula Médica, 2006. P. 971-980.
2. Enelow R.I. Hypersensitivity Pneumonitis. En: Fishman A. P. et al. Fishman's pulmonary diseases and disorders, volume 1. 4ª edición. Mc Graw Hill, 2008. 1161-1172.
3. Talmadge E King, Jr, MD. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). Treatment and prognosis of hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). [Monografía en Internet]. Kevin R Flaherty, MD, MS. UpToDate; 2008. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
4. Ismail T., Mcsharry C., Boyd G. Extrinsic allergic alveolitis. Review. Respirology 2006; 11: 262-268.
5. Bourke S.J., Dalphin J.C., Boyd G, McSharry C., Baldwin C.I., Calvert J.E.. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. Eur Respir J 2001; 18: Suppl. 32, 81s-92s.
6. Yves Lacasse, M.D. Myths and controversies in hypersensitivity pneumonitis. Seminars in respiratory and critical care medicine 2008; 29: 6 631-642.
7. Monkare, S. Influence of corticosteroid treatment on the course of farmer's lung. Eur J Respir Dis 1983; 64: 283.
8. Kokkarinen, JI, Tukiainen, HO, Terho, EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 3.

22. Toxicidad pulmonar por agentes exógenos

R. Galera Martínez, E. Martínez Cerón,
R. Álvarez- Sala Walther, J. L. Rodríguez Hermosa

Multitud de agentes exógenos pueden producir afectación del aparato respiratorio, este capítulo va a recoger principalmente las inducidas por fármacos y otras sustancias químicas, por radiaciones ionizantes y secundarias a inhalación de gases, ya que otros agentes como humo tabaco y polvos orgánicos e inorgánicos se tratan en otros capítulos.

La dificultad del diagnóstico de estas enfermedades radica en que cursan con una clínica muy inespecífica y los hallazgos en las pruebas complementarias, por lo general, no son útiles como diagnóstico de certeza. No obstante, deben estar en mente de todos los clínicos a la hora de realizar sus diagnósticos diferenciales, sobre todo si existe una relación temporal causa-efecto y si la clínica mejora o desaparece tras la retirada del tóxico.

FÁRMACOS

El daño pulmonar inducido por fármacos es un problema cada vez más prevalente. La lista de fármacos que pueden causar daño en el aparato respiratorio es muy numerosa y está recogida en la página www.pneumotox.com. En este capítulo nos centraremos en los más relevantes.

Dentro de los agentes que mayor toxicidad pulmonar originan están el metrotexate, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), amiodarona e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS). La afectación anatómica es muy variada e, incluso, un mismo agente puede desencadenar distintos cuadros clínicos. (Tabla 1)

Los factores de riesgo para desarrollar esta patología pueden ser: dosis del medicamento (como sucede en caso de amiodarona y bleomicina que, clásicamente, eran dosis-toxicidad dependientes, aunque se han encontrado casos de toxicidad a bajas dosis); combinación de varios agentes (algunos agentes como por ejemplo los quimioterápicos son más tóxicos en combinación); rápida infusión (bleomicina); fallo renal (aumenta la toxicidad de ciertas drogas).

Los criterios diagnósticos son: 1 Identificar la exposición al fármaco. 2 Clínica, imagen radiológica e histología característica del fármaco utilizado. 3 Descartar otras causas. 4 Mejoría tras el cese del agente. 5 Aparición de los síntomas al reintroducir el fármaco. (Tabla 2)

Existe un gran amplio abanico de hallazgos radiológicos siendo el patrón intersticial uno de los más comunes.

Entre los patrones clínico-radiológicos más importantes destacan:

- *Neumonitis inducida por fármacos* (neumonitis por hipersensibilidad): causada frecuentemente por metrotexate y nitrofurantoína y que cursa con infiltrado pulmonar difuso generalmente bilateral y simétrico, al igual que

TABLA 1. Afectación respiratoria por fármacos.

Localización	Clínica	Fármacos responsables
Vía aérea	- Edema laríngeo - Broncoespasmo - Asma - EPOC (raro)	- IECAS - β -bloqueantes, AAS, penicilinas - β -bloqueantes, IECAS - Penicilamina, sales de oro
Parénquima	- Neumonía intersticial usual - Infiltrados pulmonares y eosinofilia - Neumonía organizada - Neumonía intersticial descamativa - Fibrosis pulmonar - Neumonía lipoidea	- Metrotexate, nitrofurantoína - IECAS, AINES, minociclina, AAS - Amiodarona, interferón - Nitrofurantoína - Amiodarona, agentes quimioterápicos - Aceites minerales
Circulación	- Edema pulmonar - Hemorragia alveolar - Síndrome hemolítico urémico - Enfermedad veno-oclusiva	- β 2-agonistas, AAS - Anticoagulantes, fibrinolíticos - Mitomicina C - Quimioterapia, radiación
Pleura	- Lupus inducido por fármacos, derrame o engrosamiento pleural - Hemotórax	- Amiodarona, hidralacina, IECAS, nitrofurantoína, minociclina, fenitoína, penicilinas - Anticoagulantes, fibrinolíticos
Nervios/músculos	- Hipoventilación - Disquinesia respiratoria	- Aminoglucósidos, opiodes, esteroides - Levodopa, mórficos

TABLA 2. Criterios diagnósticos de enfermedad intersticial asociada a fármacos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR ASOCIADA A FÁRMACOS.

1. Correcta identificación del fármaco

Historia de la exposición presente o pasada a fármacos, complementos dietéticos, hierbas, productos caseros, sustancias ilícitas y radiación.

2. Singularidad del fármaco

En pacientes expuestos a varios fármacos se evalúa la probabilidad mediante la tasa de incidencia de efectos adversos pulmonares y el patrón de respuesta pulmonar para cada fármaco.

3. Secuencia temporal compatible

Tiempo de inicio compatible (variable según el fármaco).

No evidencia de enfermedad intersticial antes del inicio del tratamiento.

Desaparición de los síntomas tras la discontinuación del fármaco.

Si es posible no iniciar corticoterapia para observar el efecto la eliminación del fármaco.

Recurrencia con la reintroducción del mismo.

4. Características clínicas, de imagen, lavado broncoalveolar y patrones histológicos para el fármaco específico**5. Exclusión de otras causas de enfermedad intersticial**

Excluir infección, edema pulmonar o afectación pulmonar por enfermedades previas.

otras drogas. (Figura 1). Se puede desarrollar desde meses a años tras la toma del fármaco y la clínica es progresiva, salvo en el caso del metrotexate que es de rápida instauración y que puede desencadenar fallo respiratorio agudo que necesite ventilación mecánica. Rara vez se acompaña de disfunción multiorgánica. El pronóstico es favorable excepto en casos de fibrosis, que suelen ser poco frecuentes.

- *Eosinofilia pulmonar*: producido por IECAS, antibióticos (minociclina), AINES, entre otros. El diagnóstico se basa en el hallazgo de opacidades simétricas subpelurales en pruebas de imagen y eosinofilia en lavado broncoalveolar (LBA) y/o sangre periférica. La clínica varía desde personas asintomáticas hasta fallo respiratorio agudo. Suelen cursar con patrón restrictivo o mixto con hipoxemia variable.

- *Neumonitis por amiodarona*: el uso de amiodarona es muy frecuente en la práctica diaria para el control de arritmias auriculares o ventriculares. El curso clínico de este cuadro suele ser insidioso con disnea, febrícula, pérdida de peso y crepitantes en la auscultación. En las técnicas de imagen se observan infiltrados bilaterales difusos alveolo-intersticiales sin clara distribución lobar o segmentaria, suele acompañarse de derrame pleural. Otras presentaciones radiológicas pueden ser las opacidades migratorias, las consolidaciones difusas, y los nódulos (Figura 2). La mortalidad oscila entre el 10-15% y es secundaria a fallo respiratorio por fibrosis pulmonar, recurrencia de arritmias ventriculares u otros eventos cardíacos.

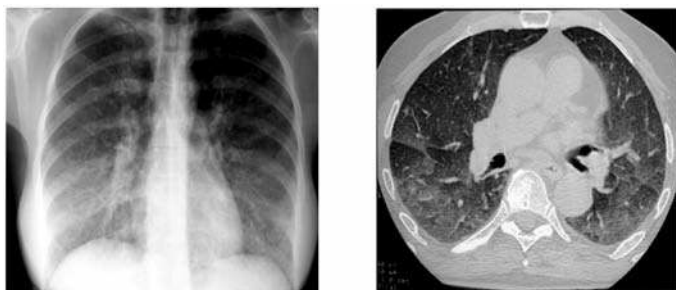


FIGURA 1. Neumonitis por hipersensibilidad con patrón intersticial difuso y áreas en vidrio deslustrado en la TCAR.

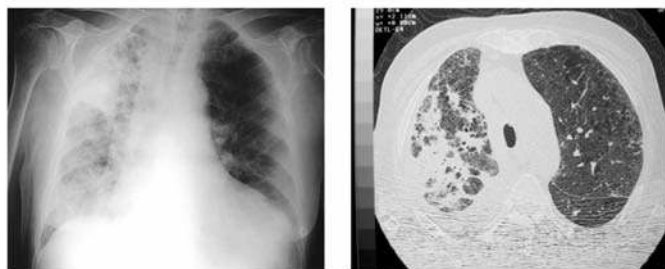


FIGURA 2. Pulmón de amiodarona: opacidades pulmonares asimétricas con áreas de enfisema de predominio superior y derrame pleural.

- *Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO)*: amiodarona y nitrofurantoína, entre otras. Se manifiesta como hallazgo de opacidades pulmonares de distribución lobar o segmentaria en pacientes con síntomas constitucionales. En pocas ocasiones va a cursar como fracaso respiratorio.

- *Otros patrones*: la neumonía intersticial descamativa es causada por la exposición crónica a la nitrofurantoína y puede desembocar, en algunas ocasiones, en fibrosis pulmonar; la neumonía lipoidea se manifiesta como consolidación/es en las pruebas de imagen y evoluciona tórpidamente hasta la retirada del agente; la fibrosis pulmonar (amiodarona, nitrofurantoína, sales oro, sulfasalazina), con hallazgos típicos en la radiología como la imagen en "panel de abeja que asocia peor pronóstico; por último, en el pulmón de quimioterapia puede desarrollarse, de manera rápida o progresiva, una afectación pulmonar en forma de fibrosis con opacidades alveolares, intersticiales o mixtas y pérdida de volumen asociada, generalmente a un patrón restrictivo grave cuyo pronóstico depende de la respuesta al tratamiento corticoideo.

El tratamiento de los cuadros inducidos por fármacos se basa en la retirada del agente causal y en el uso de corticoides, cuando exista pobre respuesta tras retirada o un fracaso respiratorio.

DROGAS DE ABUSO

La sustancia ilegal más comúnmente asociada con complicaciones respiratorias es el *crack* o cocaína fumada. Puede producir quemaduras graves en la faringe y las vías aéreas por las altas temperaturas de combustión. Las principales complicaciones que se dan de forma aguda son la hemoptisis, el neumotórax, el neumomediastino y el hemotórax debido al Valsalva vigoroso que hacen estos enfermos para aumentar la absorción y los efectos de la droga. El tratamiento es el convencional para estas complicaciones.

Las complicaciones subagudas incluyen el edema pulmonar, el "pulmón de *crack*" (disnea, hipoxemia, fiebre, hemoptisis y fracaso respiratorio), la neumonitis intersticial y la BONO. La biopsia pulmonar muestra DAD, hemorragia alveolar e infiltración por células inflamatorias del intersticio y los alveolos (eosinofílica en los casos graves).

Estas lesiones mejoran rápidamente con la administración de corticoides sistémicos mientras que los casos más leves se resuelven espontáneamente en las 36 horas siguientes. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) asociado a la neumonitis intersticial y la BONO es raro.

También se ha asociado la cocaína y el cannabis fumado así como el metilfenidato intravenoso con el enfisema bulloso grave.

RADIACIONES

El pulmón es un tejido muy sensible a los efectos de la radiación, por lo que es de gran importancia reconocer el daño que ésta puede desencadenar.

La radiación ionizante es un tratamiento utilizado frecuentemente en los tumores localizados en el tórax. Esta radiación afecta a las células tumorales pero también a los tejidos sanos circundantes. La incidencia de lesión pulmonar en estos pacientes oscila entre un 5 y un 20%.

Los factores de riesgo para desarrollo de afectación pulmonar tras tratamiento con radioterapia son:

Toxicidad pulmonar por agentes exógenos

- Dosis total de radiación y volumen pulmonar irradiado, el efecto de la radiación es dosis dependiente.
- Presencia de radiaciones previas.
- Uso de agentes quimioterápicos (pueden potenciar los efectos de la radiación).
- Rápida retirada de tratamiento corticoideo.
- Afectación pulmonar previa.

La afectación pulmonar secundaria a radioterapia (RT) se ha dividido clásicamente en un patrón agudo y otro crónico.

En la afectación aguda o neumonitis postradioterapia existe un periodo de latencia entre la exposición y el desarrollo de enfermedad que suele oscilar entre uno y tres meses tras el ciclo de tratamiento, aunque los síntomas pueden aparecer antes de los hallazgos radiológicos. La disnea es el síntoma más común y puede ser desde moderada a grave. También se puede asociar tos, generalmente no productiva aunque en ocasiones puede acompañarse de expectoración hemoptoica, la hemoptisis, en cambio, es rara. A veces aparece astenia como síntoma constitucional. En cuanto a los hallazgos en la exploración suelen ser escasos, en ocasiones existe afectación en la piel de la zona irradiada. Los resultados de laboratorio muestran un aumento de reactantes de fase aguda. En la tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) encontramos tres patrones típicos: vidrio deslustrado uniforme, condensaciones parcheadas o la condensación uniforme del área irradiada. Estos cambios traducen la existencia de daño alveolar difuso (DAD), exudatos alveolares y membranas hialinas.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede ser difícil distinguir la neumonitis de una exacerbación de su enfermedad de base. El pronóstico de la enfermedad depende de la evolución. En general, tienen peor pronóstico los pacientes que desarrollan sintomatología de forma precoz tras la radiación.

El patrón de afectación crónica o fibrosis resulta tras daño pulmonar crónico y se suele aparecer al cabo de meses o años después del tratamiento con RT. A los 12-24 meses la mayoría de los pacientes que han recibido dosis de radiación moderadas o altas muestran signos de fibrosis. El paciente puede estar asintomático o tener una disnea progresiva hasta hacerse de reposo, como ocurre en pacientes con gran volumen pulmonar irradiado. Además, puede presentar dolor torácico y frecuentes infecciones respiratorias. El curso evolutivo puede desembocar en hipertensión pulmonar y en *cor pulmonale*. En la radiografía de tórax se pueden encontrar retracciones fibrosas con pérdida de volumen en el lecho de la radiación (Figura 3) y en la TCAR se observa pérdida de volumen pulmonar, engrosamientos pleurales, aumentos de densidad lineales, áreas de condensación heterogéneas, desviación de las estructuras mediastínicas y el diafragma hacia la zona irradiada y bronquiectasias de tracción.

La aproximación diagnóstica del daño pulmonar tras radiación se basa en los hallazgos radiológicos mencionados anteriormente; en las pruebas de función respiratoria en las que con la evolución de la enfermedad se puede apreciar un patrón restrictivo con la disminución de la capacidad de difusión; y alteración en la gasometría arterial.

El tratamiento en estos cuadros dependerá de si existen síntomas o no, la mayoría de las veces no precisará en el caso de la forma aguda. En el caso



FIGURA 3. Fibrosis pulmonar: retracción y pérdida de volumen en zona de radiación.

de necesitarlo, se usarán los corticoides por su efecto antiinflamatorio, a dosis de 40-60 mg/día en pauta descendente. Los antibióticos se utilizarán en caso de sobreinfección añadida y, por supuesto, nunca debe faltar el tratamiento sintomático con broncodilatadores y oxigenoterapia fuera necesaria. En la fibrosis pulmonar el tratamiento será únicamente sintomático.

En la actualidad se están investigando fármacos que podrían disminuir la afectación pulmonar debida a la RT como la aminofostina, que es un aminotiol con efecto citoprotector. Existen diversos estudios que han demostrado una reducción significativa de la incidencia de neumonitis postradioterapia comparado con terapias no citoprotectoras. En estos trabajos se recomienda la administración de 500 mg intravenosos de dos a cuatro veces por semana entre las dosis de RT hiperfraccionada.

El captoril es un inhibidor de la ECA que contiene un grupo tiol y se ha propuesto como potencial citoprotector. Se ha comprobado este efecto en ratas y está siendo evaluado en humanos. Se ha sugerido que el grupo sulfidril presente en el captopril podría ser el responsable del efecto citoprotector aunque también se ha sugerido que el receptor de la angiotensina II podría jugar un papel central en la aparición de la fibrosis.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL (Tabla 3)

El ozono (O_3) del aire ambiental es un gas generado en la atmósfera a partir de los hidrocarburos y nitratos a través de complejas reacciones químicas catalizadas por la energía solar.

Con la exposición aguda a este gas, niños y adolescentes pueden experimentar un cuadro de tos seca, dolor pleurítico con la inspiración y experimentar caídas en la FVC y el FEV₁. Estos cambios ceden unas 24 horas tras la exposición.

La exposición aguda a O_3 provoca además hiperreactividad bronquial y una respuesta inflamatoria de la vía aérea superior e inferior que incluye hiperemia de la mucosa, incremento de la permeabilidad para las proteínas e infiltración de la mucosa por neutrófilos.

No existen estudios en humanos, pero se ha observado en animales que la exposición crónica al O_3 causa una lesión centroacinar de los bronquiolos terminales en la que el epitelio metaplásico de la vía aérea invade las regiones acinares proximales acompañada de infiltrados mononucleares, depósito de colágeno y remodelación del espacio peribroncovascular. Por todo esto se deberían llevar a cabo estudios a largo plazo en poblaciones crónicamente expuestas a contaminación por O_3 .

TABLA 3. Efectos respiratorios de la contaminación.

Grupo de contaminantes	Efectos conocidos sobre la salud	Otros factores que potencian en el efecto
Pórticulas de combustión	<ul style="list-style-type: none"> - Irritación ocular - Irritación del tracto respiratorio, infección y alergia - Bronquiolitis - Exacerbación de patología pulmonar y cardíaca - Asma - Cáncer pulmonar 	Dióxido de sulfuro, ácido sulfúrico, humedad, tabaco
Dióxido de sulfuro	<ul style="list-style-type: none"> - Irritación tracto respiratorio, bronquiolitis y broncoconstricción - Crisis asmáticas - Exacerbación de patología cardíaca 	Ejercicio, partículas, asma
Oxido nítrico	<ul style="list-style-type: none"> - Irritación ocular - Infección del tracto respiratorio (sobre todo en niños) - Exacerbación asmática 	Ejercicio, virus respiratorios, asma
Ozono	<ul style="list-style-type: none"> - Irritación ocular y del tracto respiratorio - Reducción de la capacidad de ejercicio - Exacerbación asma 	Ejercicio, virus respiratorios, asma

Las partículas, los derivados del azufre y los aerosoles ácidos forman el otro gran grupo de contaminantes ambientales. Sus fuentes son comunes y sus concentraciones fluctúan en la atmósfera, por lo que es difícil separar los efectos de unos y otros. Se ha demostrado que niveles de 30 a 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} (partículas menores de 10 μm) se asocian con incrementos de la morbimortalidad cardiorrespiratoria.

Existe evidencia de que la exposición a ácido sulfúrico (H_2SO_4) aerosolizado ($< 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) en voluntarios sanos origina una disminución del aclaramiento mucociliar en las vías aéreas de pequeño calibre. Estos aerosoles también se han relacionado con la aparición de cáncer de pulmón.

La exposición al dióxido de azufre (SO_2) en sujetos asmáticos puede desencadenar broncospasmo en situaciones de ejercicio, incluso con niveles muy bajos en aire ambiente (0.25 ppm). Este broncospasmo cede rápidamente con tratamiento con β -agonistas de acción corta. Sin embargo, la exposición al SO_2 no ha demostrado tener efectos retardados o a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camus P, Gibson GJ. Iatrogenic respiratory disease. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, et al, eds. *Respiratory Medicine*. London: Elsevier Science, 2003: 764-806.
2. Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care* 2008; 12: 202.
3. Health effects of outdoor air pollution. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 3-50.
4. Kramer MR, Estenne M, Berkman N, Antoine M, De Francquen P, Lipski A, et al. Radiation-induced pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1993; 104: 1282-4.
5. Marks LB, Yu X, Vujaskovic Z, Small W Jr, Folz R, Anscher MS. Radiation-induced lung injury. *Semin Radiat Oncol* 2003;13: 333-45.
6. Martín WJ. Pharmacologic and other chemicals causes of interstitial lung disease. *Chest* 1991; 100: 241- 3.
7. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 5-24.
8. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ. Pulmonary Radiation Injury. *Chest* 1997; 111: 1061- 76.
9. Real E, Roca MJ, Vinuales A, Pastor E, Grau E. *Haematologica*. 1999; 84: 667-8.
10. Järvenpää R; Holli K; Pitkänen M; Hyödynmaa S; Rajala J; Lathela SL et al. Radiological pulmonary findings after breast cancer irradiation: A prospective study. *Acta Oncologica*,2006; 45: 16-22.

23. Tratamiento del derrame pleural

A. Hernando Sanz, A. Charles Sam Cerna, B. Steen, E. Pérez Rodríguez

TABLA 1.

-
1. Introducción
 2. Mecanismos fisiológicos de los derrames pleurales
 3. Tipos de los Derrames Pleurales: Trasudados y Exudados
 4. Definición etiológica de los derrames pleurales
 5. Tratamiento del derrame pleural según etiología.
 - 5.a. Trasudados:
 - 5.a.1: *F. Cardíaco,*
 - 5.a.2: *Hidrotorax ascítico,*
 - 5.a.3: *Nefrótico,*
 - 5.a.4: *Otros (atelectasia, diálisis, urinotórax)*
 - 5.b. Exudados:
 - 5.b.1: *Paraneumónicos*
 - 5.b.2: *Tuberculosis*
 - 5.b.3: *Malignos: Carcinoma, Mesoteliomas y Linfomas*
 - 5.b.4: *Inflamatorios no infecciosos: Conectivopatías, FMF, Asbestosis,*
 - 5.b.5: *Tromboembolismo Pulmonar*
 - 5.b.6: *Origen digestivo: Pancreatitis, rotura esofágica.*
 - 5.b.7: *Origen ginecológico: Endometriosis, S. Meig, S. Hipertumulación ovárica*
 - 5.b.8: *Post-quirúrgicos: C. Torácica y C Abdominal*
 - 5.b.9: *Traumático*
 6. Tratamiento de derrames pleurales específicos:
 - 6.a.1: *Quilotórax*
 7. Derrames pleurales de tratamiento urgente:
 - 7.a.1: *Masivo con compromiso respiratorio*
 - 7.a.2: *Empiemas con cuadro séptico*
 - 7.a.3: *Hemotórax*
 8. Tratamiento sintomático del derrame pleural
-

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural (DP) es una patología frecuente, expresión de múltiples síndromes con afectación local ó sistémica, que implica a muchas especialidades clínicas y quirúrgicas, por lo que su hallazgo puede ser disperso en un centro hospitalario.

En general la causa más frecuente de los DP es el fallo cardíaco, y entre los exudados la etiología infecciosa y maligna.

El tratamiento del derrame pleural está vinculado al tratamiento etiológico del proceso responsable, y al control de síntomas. En ocasiones estos, precisan medidas de urgencias: hemotórax, DP masivos con compromiso respiratorio o hemodinámico, hidroneumotórax y empiemas agudos con cuadro séptico.

MECANISMO FISIOLÓGICO DE LOS DERRAMES PLEURALES

El fluido pleural fisiológico es de unos 15cc, y actúa como lubricante de las superficies pleurales. Su turnover (producción-absorción), está principalmente vinculado a las presiones hidrostáticas de los vasos que irrigan la superficie de la pleura parietal y visceral, a las presiones coloidosmóticas del fluido intrapleural, y al grado de presión negativa en el espacio pleural.

TIPOS DE DERRAME PLEURAL

Relacionado con sus mecanismos fisiopatológicos, existen dos tipos de DP que se identifican con los criterios de Light (proteínas pleura/suero $>0,50$, LDH pleura/suero $>0,6$ ó LDH pleural $>2/3$ del valor sérico normal). La presencia de uno de los criterios los define como exudados, y la ausencia de los tres como trasudados.

Los procesos que mas frecuentemente se expresan como trasudados son: fallo cardiaco, hidrotórax ascítico, síndrome nefrótico, atelectasia, diálisis y urinotórax. Los que más se expresan como exudados: paraneumónicos, tuberculosis, malignos, paramalignos, inflamatorios no infecciosos, tromboembolismos pulmonares y traumáticos quirúrgicos o no.

DEFINICIÓN ETIOLÓGICA DE LOS DERRAMES PLEURALES

En muchas ocasiones la etiología del derrame pleural puede ser controvertida, especialmente por la interpretación de los parámetros del líquido estudiados, por falta de seguimiento, o por desconocer la respuesta terapéutica. Por lo que se hace necesario una definición clara de cada uno de los procesos pleurales (Tabla 2).

TRATAMIENTO DEL DERRAME PLEURAL SEGÚN ETIOLOGÍA.

Trasudados:

Fallo Cardiaco:

El principal tratamiento es el uso de *diuréticos* y el manejo de la insuficiencia cardiaca. Cuando la magnitud del derrame condiciona sintomatología importante a pesar del tratamiento médico intensivo estaría indicada la realización de una *toracocentesis evacuadora*.

En pacientes con fallo cardiaco severo cuyo derrame pleural es refractario al tratamiento convencional y cuyos síntomas mejoran tras toracocentesis terapéuticas se puede considerar la *pleurodesis*. Una alternativa en el manejo del derrame refractario es la derivación pleuro-peritoneal con catéter subcutáneo y válvulas unidireccionales.

Hidrotórax ascítico (HA):

El tratamiento en este caso va dirigido a disminuir la retención hidrosalina con el uso de diuréticos, a reducir la hipertensión portal con la implantación de TIPS, a cerrar defectos diafragmáticos con la pleurodesis guiada

Tratamiento del derrame pleural

por videotoroscopia o a resolver la cirrosis hepática mediante el transplante (Tabla 3.)

Una complicación que debe tenerse en cuenta en los HA, es el empiema bacteriano espontáneo: la infección de un hidrotórax preexistente cuando se ha descartado el origen paraneumónico del mismo.

Nefrótico: tratamiento etiológico. Evacuación si precisa.

Otros: atelectasia, diálisis, urinotórax.

TABLA 2:

1.- *Trasudados*

- 1.a.-*Fallo Cardíaco*: DP con características bioquímicas de trasudado pleural, en paciente con clínica y radiología (cardiomegalia, redistribución vascular, DP bilateral leve moderado, de predominio dcho, o solo derecho) de fallo cardíaco y respuesta a diuréticos. Si es exclusivo izq. se debe descartar patología pericárdica.
- 1.b.-*Hidrotórax ascítico*: Paciente con estigmas de hepatopatía e hipertensión portal, que presenta un derrame pleural con características bioquímicas de trasudado, en cantidad proporcional a la ascitis que presenta, de localización preferente derecha en el 70% (izq 15% y bilateral 15%) y con respuesta al tratamiento diurético. Si es masivo y/o desproporcionado al volumen de ascitis, se debe excluir comunicación transdiafragmática.
- 1.c.-*Síndrome nefrótico*: En paciente con esta patología de base, con DP compatible con un trasudado, bilateral, leve-moderado, con respuesta al tratamiento. Si es unilateral descartar enfermedad tromboembólica (20%)
- 1.d.-*Atelectasia*: Paciente con derrame pleural ipsilateral y proporcional a volumen de la atelectasia, con características bioquímicas de trasudado.
- 1.e.-*Diálisis*: Paciente que en diálisis presenta DP con características bioquímicas de trasudado, con niveles de proteínas <1gr/dl y glucosa> 300mg/dl.
- 1.f.-*Urinotórax*: DP con características bioquímicas de trasudado, con olor amoniacal, y valores de creatinina pleura/suero>1.

2.-*Exudados*:

- 2.a.-*Paraneumónicos*: Exudado pleural asociado a neumonía subyacente y/o bronquiectasias infectadas, con curso habitualmente paralelo, al de la evolución de la neumonía, en respuesta al tratamiento antibiótico.
- 2.b.-*Tuberculosis*: Exudado pleural, habitualmente linfocítico (neutrófilico en fase aguda), con niveles de ADA altos, y granulomas necrotizantes en biopsia pleural. La presencia de mycobacterias en fluido pleural y/o tejido de biopsia suele ser <60%.
- 2.c.-*Malignos*: Exudados pleurales con presencia de células malignas en fluido ó en tejido de biopsia pleural.
- 2.d.-*Paramalignos*: Exudados pleurales con neoplasia broncogénica subyacente confirmada y sin evidencia de malignidad cito-histológica en estudio pleural.
- 2.e.-*Inflamatorios no infeccioso*: Exudados pleurales, asociados a conectivopatías, fiebre mediterránea familiar, ó exposición a asbesto, con evidencias en estudio de fluido ó tejido compatibles.
- 2.f.-*Tromboembolismo*: Exudado pleural en paciente con tromboembolismo ipsilateral. Un 20% pueden expresarse como trasudados.
- 2.g.-*Otros*.

TABLA 3: Opciones terapéuticas en el HA.

Cirrosis hepática	Transplante hepático
Hipertensión portal	TIPS (transyugular intrahepatic portosystemic shunt)
Vasodilatación esplácnica	Vasoconstrictores: octreótido, terlipresina.
Ascitis	Restricción salina Diuréticos (espironolactona, furosemida, amiloride, triamtereno) Shunt peritoneo-venoso Paracentesis evacuadora
Defectos diafragmáticos	Cierre quirúrgico Reforzamiento diafragmático Videotoracoscopia
Gradiente de presión transdiafragmática	cPAP
Hidrotórax	Toracocentesis terapéutica Shunts plero-venosos Pleurodesis química

Exudados:*Paraneumónicos:*

Los pacientes con DP paraneumónico deben recibir tratamiento con antibióticos desde el momento del diagnóstico, inicialmente de forma empírica y ajustada posteriormente según la microbiología.

Los microorganismos más frecuentemente encontrados en una serie de 498 pacientes con cultivos positivos fueron: aerobios gram positivos 48%, gram negativos 27%, anaerobios 25%. Según esta incidencia el manejo empírico que se sugiere se refiere en tabla 4.

La ACCP, en base a criterios de riesgo identificados previamente (volumen de DP, presencia de micro-organismos, nivel de pH, presencia de pus y loculación), agrupó los diferentes tipos de DP paraneumónicos en cuatro grados, recomendando el drenaje pleural en los de clase 3 y 4. Es decir, DP

TABLA 4. Antibióticoterapia empírica de los DP por Neumonía adquirida en comunidad (NAC) y Hospitalaria (NN).

	ORAL	IV
DP por NAC	Amoxicilina/Clavulánico + Metronidazol Clindamicina + Ciprofloxacino	- Piperacilina + Tazobactam ó - Cefuroxima o Amoxicilina/Clavulánico + Metronidazol (Meropenem en alérgicos a penicilina)
DP por NN		-Meropenem + Vancomicina

Tratamiento del derrame pleural

paraneumónicos con volumen superior al 50% del hemitórax afecto, loculado, con presencia de micro-organismos y/o pH < 7.20, o bien sean purulentos macroscópicamente.

Usando similares criterios, RW.Light (1995), aporta una clasificación que en la práctica clínica es la más utilizada (Tabla 5)

Tubo de drenaje pleural: El tamaño óptimo del catéter es controvertido. En casos de derrames loculados es útil la colocación de pigtail guiado por TAC.

Fibrinolíticos: agentes intrapleurales que rompen químicamente los septos pleurales de fibrina en el empiema. Su uso es controvertido, así como el tipo de fibrinolítico y la dosis recomendada.

Cirugía: pacientes que no responden al tratamiento médico (especialmente aquellos con empiema o derrame pleural loculado) pueden ser susceptibles de tratamiento quirúrgico. Se proponen algunas opciones como la videotoracoscopia, la mini-toracotomía, toracotomía abierta con decortificación o resección de costilla con drenaje abierto.

Nutrición: los pacientes con empiema presentan un estado catabólico consecuencia de la infección. Es importante en este sentido mantener los niveles séricos de albúmina, necesitando ocasionalmente suplemento nutricional e incluso nutrición por SNG.

TABLA 5. Derrame pleural paraneumónico y empiema.

Tipo	Clase	Características	Tratamiento
1	No significativo	< 1 cm de grosor en decúbito ipsilateral. Toracocentesis no necesaria	Antibiótico
2	Paraneumónico típico	< 1 cm de grosor. Glucosa > 40 mg/dl, pH > 7,20 Gram y cultivo negativo	Antibiótico + considerar toracocentesis terapéutica
3	Casi complicado	pH, 7-7,20 o LDH > 1.000 Gram y cultivo negativo	Antibiótico + tubo drenaje pleural + considerar fibrinolíticos
4	Complicado simple	pH < 7,0. Gram o cultivo positivo. No loculado ni pus	Antibiótico + tubo drenaje pleural + fibrinolíticos
5	Complicado complejo	pH, 7,0. Gram o cultivo positivo. Loculaciones múltiples	Antibiótico + tubo drenaje pleural + fibrinolíticos + considerar TVA
6	Empiema simple	Pus franco Loculado simple o líquido libre	Antibiótico + tubo drenaje pleural + fibrinolíticos + considerar TVA
7	Empiema complejo	Pus franco. Loculaciones múltiples. Requiere frecuentemente decortificación.	Antibiótico + tubo drenaje pleural + fibrinolíticos + TVA frente a otros procedimientos quirúrgicos si fallo de TVA

Broncoscopia: en un pequeño grupo de pacientes en los que la causa es una lesión obstructiva proximal.

En casos de pacientes inmunodeprimidos hay que considerar la infección por patógenos oportunistas, especialmente la tuberculosis y el *Pneumocystis carinii*.

Tuberculosis :

En la mayoría de los casos, la tuberculosis pleural se resuelve espontáneamente sin tratamiento en 2-4 meses, pero el 65% de los casos acabarían desarrollando una tuberculosis pulmonar en los siguientes 5 años.

Al ser la tuberculosis pleural más expresión de la reacción inmunológica que de la carga bacilar en el espacio pleural, se han considerado regímenes terapéuticos con menor número de fármacos ó con periodos más cortos de duración. No obstante, el régimen terapéutico propuesto es similar a la tuberculosis pulmonar: atendiendo a las bases bacteriológicas, para obtener la curación de la TB el régimen terapéutico recomendable de los casos iniciales en España es el de 6 meses, con 4 fármacos de primera línea durante los 2 primeros (isoniacida, rifampicina, piracinamida y etambutol) y 2 fármacos (isoniacida y rifampicina) durante los 4 restantes (2HRZE/4HR).

El uso de corticoides, en estudios randomizados, doble ciego, si bien disminuyen el periodo sintomático y componente inflamatorio en fase inicial no influye en la presencia o no de posible paquipleuritis residual a largo plazo.

El drenaje pleural si bien puede acortar el periodo sintomático inicial, no existen evidencias de su utilidad a largo plazo. El uso de fibrinolíticos es controvertido, y solo en un estudio de casos limitados se ha demostrado eficaz en derrames loculados.

Los pacientes con empiema tuberculosos deben recibir tratamiento con 4 fármacos a las dosis máximas.

Malignos:

Carcinoma, Mesoteliomas y Linfomas.

En la mayoría de los casos es necesario plantearse un manejo paliativo del derrame, que generalmente tiende a la recidiva.

- Toracocentesis evacuadora: en todos los pacientes con compromiso respiratorio. Este procedimiento debe ser realizado de forma urgente si existe ocupación masiva del hemotórax con desplazamiento medias-tínico contralateral. No se recomienda evacuar >1500cc.
- Pleurodesis: la quimioterapia se debe intentar como paso previo a la pleurodesis. Hay que confirmar previamente la posibilidad de reexpansión pulmonar.

El agente esclerosante de elección es el talco: en suspensión salina (slurry) o pulverizado a través del toracoscopio (poudrage). Su rendimiento es eficaz en el 85 y 90 % de los casos. Otros agentes (doxiciclina, bleomicina, quinacrina, iodopovidona, nitrato de plata, INFalfa-2b, TGF beta2), se han mostrado menos eficaces.

Catéter tunelizado: Actualmente se ha incorporado este catéter con drenaje autocontrolado, conectado a bolsa de evacuación o frasco de vacío, como alternativa a la pleurodesis. Su indicación es clara en pacientes con fracaso de la pleurodesis, y ante la imposibilidad de expansión pulmonar que impida la pleurodesis.

Tratamiento del derrame pleural

- Derivación pleuroperitoneal: si la reexpansión pulmonar es imposible.
- Pleurectomía parietal.

Inflamatorios no infecciosos: Conectivopatías, FMM, Asbestosis.

- *Conectivopatías*: antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, drenaje pleural e incluso decorticación si la sintomatología lo justifica. Es importante descartar otras patologías como la tuberculosis, especialmente si el paciente es susceptible de tratamiento inmunosupresor.
- *Asbestosis*: drenaje pleural, pleurodesis si precisa.

Se debe realizar toracocentesis para descartar la existencia de mesotelioma en todos los casos.

Si presenta un trastorno ventilatorio restrictivo (generalmente secundario a la presencia de placas pleurales) se puede iniciar tratamiento con ventilación mecánica no invasiva.

Tromboembolismo Pulmonar: tratamiento de la etiología.

Origen digestivo: Pancreatitis, rotura esofágica.

- *Pancreatitis*: no es necesaria una terapia específica pleural. Tratamiento de la enfermedad de base.
- *Rotura esofágica*: el tratamiento es controvertido. Si el defecto es pequeño se puede iniciar tratamiento antibiótico, dieta absoluta y colocación de drenaje vs evacuación completa del derrame pleural por toracocentesis. Si se manifiesta como empiema o mediastinitis es necesaria la intervención quirúrgica.

Origen ginecológico: Endometriosis, S. Meig, S. Hipertimulación ovárica.

- *S. Meigs*: el líquido suele desaparecer cuando se extirpa el tumor ovárico.
- *Endometriosis*: no existe un tratamiento específico, ya que suelen desaparecer al tratar la enfermedad ginecológica.
- *S. Hipertimulación ovárica*: garantizar la estabilidad hemodinámica, prevenir las trombosis y realizar paracentesis si existe ascitis.

Post-quirúrgicos: C. Torácica y C Abdominal

El tratamiento es el de la causa etiológica. En caso del derrame inespecífico está indicada la evacuación del derrame.

TRATAMIENTO DE DERRAMES PLEURALES ESPECÍFICOS:

Quilotórax:

El tratamiento incluye el drenaje pleural mediante toracocentesis sucesivas o la colocación de tubo de drenaje endotorácico. En caso de quilotórax secundario a linfoma refractario a quimioterapia y radioterapia se puede realizar pleurodesis o ligadura del conducto torácico. Se puede intentar tratamiento conservador con octreótido, dieta baja en grasa o nutrición parenteral total, especialmente en niños y en quilotórax de origen traumático.

En los pseudoquilotórax el tratamiento es el de la enfermedad de base. Se pueden realizar toracocentesis evacuadoras si es preciso por la clínica, e incluso decorticación pleural.

DERRAMES PLEURALES DE TRATAMIENTO URGENTE:

- Masivo con compromiso respiratorio
- Empiemas con cuadro séptico
- Hemotórax

BIBLIOGRAFÍA:

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2000.
2. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62.
3. Baum's Textbook of Pulmonary Diseases. Editado por Edited por Steven A. Sahn y John E. Heffner. Tratamiento de las enfermedades pleurales. Capítulo 68 (1415-1449)
4. Colice GL., Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions. An evidence-based guideline. *Chest* 2000; 18: 1158-71.
5. Juan Ruiz-Manzano. Rafael Blanquer. José Luis Calpe. José A Caminero. Joan Caylà. José A Domínguez. José María García. Rafael Vidal. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:551-66.
6. Monografía Neumomadrid: Enfermedades de la Pleura. Editores: Esteban Pérez Rodríguez y Victoria Villena Garrido. Ergón 2003.
7. Textbook of pleural diseases (second edition). Edited by Light RW and Gary Lee. Published in 2008 by Hodder Arnold.
8. V. Villena, A. de Pablo, J. Ferrer, L. Hernández, E. Pérez-Rodríguez, F. Rodríguez-Panadero, S. Romero, A. Salvatierra, L. Valdés. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(7):349-72V.

24. Neumotórax

A. Cabañero Sánchez, J. M .Ochoa Alba,
I. Muguruza Trueba, J. Zapatero Gaviria

CONCEPTO

Consiste en la presencia de aire en la cavidad pleural, con el secundario colapso pulmonar. Aunque el aire puede provenir de diversas fuentes, la rotura de la pleura visceral que recubre el pulmón y la pérdida aérea que se origina en el parénquima pulmonar son la causa más frecuente.

Los pacientes con neumotórax pueden presentar síntomas como disnea y dolor torácico, aunque habitualmente sin gran repercusión clínica. Sin embargo, ocasionalmente, puede producirse un neumotórax a tensión, con severa inestabilidad hemodinámica y respiratoria, constituyendo una urgencia médica que requiere tratamiento inmediato.

Los neumotórax pueden clasificarse como espontáneos, traumáticos o iatrogénicos (Tabla 1). Mientras que los neumotórax espontáneos primarios (NEP) ocurren en personas jóvenes sin enfermedad pulmonar, los neumotórax espontáneos secundarios son típicos de pacientes con enfermedad pulmonar previa, como enfisema o patología intersticial. Los neumotórax traumáticos son el resultado de lesiones pulmonares, tráquea bronquiales y/o esofágicas, denominándose abiertos cuando en el contexto de un traumatismo, existe una solución de continuidad en la pared torácica. Por otro lado, los neumotórax iatrogénicos abarcan todos aquellos que acontecen en relación con procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos.

TABLA 1. Clasificación de los Neumotórax

Espontáneo:

Primario.

Secundario: EPOC, Enfermedades intersticiales, Neoplasias, Catamenial, Infecciones, Miscelánea.

Traumático:

No iatrogénico: Traumatismo cerrado, Traumatismo abierto.

Iatrogénico: Barotrauma, Vías centrales, Biopsias, Punciones, Toracocentesis, Broncoscopias, Marcapasos, Miscelánea.

Entre las complicaciones de los neumotórax (Tabla 2), la más frecuente es la recurrencia, que de manera global ocurre en el 25% de los casos, la mayoría de estas en los dos primeros años del primer episodio y en el mismo hemitórax. Después de un segundo episodio, el riesgo de tener nuevos episodios se hace mayor al 50%.

TABLA 2. Complicaciones de los Neumotórax

Recurrencia.
Pérdida aérea prolongada.
Neumotórax a tensión.
Neumomediastino y enfisema subcutáneo.
Hemoneumotórax.
Neumotórax bilateral.

TRATAMIENTO

El tratamiento del neumotórax va encaminado a evacuar el aire de la cavidad pleural, evitar la aparición de posibles complicaciones y recidivas. Para ello, existen diversos métodos terapéuticos (Tabla 3), cuyo uso va a depender de diversos factores, entre los que se encuentran:

- etiología y número de episodios.
- cuantía del neumotórax.
- tolerancia del paciente.

Tabla 3: Tratamiento de los Neumotórax

Reposo.
Toracocentesis evacuadora.
Drenaje torácico conectado a sello de agua o válvula de Heimlich.
Cirugía (videoasistida o abierta).
Pleurodesis química.

Manejo conservador

Ante un primer episodio en pacientes asintomáticos, con buen estado general y neumotórax de escasa cuantía (<20-30%), lo habitual es adoptar una actitud conservadora y vigilar clínica y radiológicamente su resolución. Esto suele llevarse a cabo dejando al paciente ingresado las primeras 24-48 horas y comprobando mediante controles radiológicos la ausencia de progresión del neumotórax. Es útil durante este periodo, la administración de oxígeno a baja concentración para acelerar la reabsorción del aire en la cavidad pleural. Pasado ese tiempo, si no han existido complicaciones, puede darse de alta al paciente y vigilarlo de forma ambulatoria hasta la resolución del cuadro. Este manejo ambulatorio del paciente, puede hacerse siempre y cuando existan garantías de que el paciente se encuentra en condiciones de llevarlo a cabo, tiene fácil acceso a un medio sanitario y él está de acuerdo, puesto que existe el riesgo de empeoramiento y no está exento de complicaciones potenciales. La principal ventaja de esta opción es la comodidad del paciente, pero su inconveniente es la duración del cuadro, en ocasiones superior al manejo con drenajes. La tasa de reabsorción del aire en la cavidad pleural está alrededor de 50-70 ml/día (1,25% del volumen del neumotórax), motivo por el que se reserva sólo en

casos de neumotórax pequeños. Ante la ausencia de resolución tras una semana de observación, deberíamos cambiar de actitud y colocar un drenaje torácico para acelerar el proceso y evitar un pulmón atrapado por engrosamiento de la pleura visceral.

Toracocentesis evacuadora

De igual manera que se evacúa un derrame pleural, es posible evacuar un neumotórax. Este procedimiento se practica en pocas ocasiones, generalmente como paso previo a la colocación de un drenaje en casos de neumotórax a tensión, aunque su eficacia está avalada por la literatura.

Drenaje torácico

La colocación de un drenaje torácico continúa siendo el procedimiento más habitual en cuanto al manejo del neumotórax ante un paciente sintomático y/o con un neumotórax de importante cuantía o en progresión. En la mayoría de los casos de NEP, la colocación de un drenaje torácico permite una adecuada reexpansión pulmonar y el cese de la pérdida aérea en 48-72 horas.

Actualmente hay en el mercado una amplia variedad de drenajes torácicos, existiendo también gran diversidad en su empleo. En general, se prefieren drenajes de tamaño no muy grueso (<20-24 Fr), puesto que son eficaces para drenar el aire. Los drenajes finos (8-16 Fr) tienen la ventaja de ser más cómodos para el paciente y más fáciles de colocar, pero tienen el inconveniente de que se obstruyen y se acodan con mayor frecuencia.

Es muy diversa también la disponibilidad de sistemas de sello de agua a los que se conectan los drenajes. En cualquier caso, suele ser habitual no poner aspiración hasta pasadas una hora después de la colocación del drenaje, favoreciendo así una reexpansión pulmonar progresiva y evitando el edema pulmonar por reexpansión precoz. Una vez que cede la pérdida aérea y el pulmón está reexpandido, se puede proceder a la retirada del drenaje. En este sentido, también es controvertido el clampaje o no del drenaje durante unas horas antes de su retirada, para confirmar en una radiografía posterior la persistencia de la expansión pulmonar, descartándose una pérdida aérea activa.

Existe la posibilidad de conectar el drenaje a un dispositivo tipo válvula de Heimlich, lo cual permite el manejo ambulante del paciente. Esto puede estar indicado en pacientes en los que el pulmón esté reexpandido, pero persista una pérdida de aire de forma crónica y existan contraindicaciones para la cirugía o esta sea rechazada por el paciente.

Cirugía

Las indicaciones más frecuentes de cirugía en los neumotórax son la recidiva y la pérdida aérea persistente (Tabla 4).

El objetivo de la cirugía es la resección de las lesiones responsables del cuadro, conseguir una adecuada reexpansión pulmonar y la obliteración del espacio pleural mediante la creación de adherencias pleurales. Para ello, podemos utilizar distintos abordajes, aunque el más empleado hoy en día es la cirugía videotoracoscópica. Con ella conseguimos un resultado más estético, una mejor y más rápida recuperación postoperatoria del paciente,

TABLA 4. Indicaciones de cirugía en los Neumotórax

Neumotórax recidivante.
Neumotórax persistente (pérdida aérea >5 días).
Atrapamiento pulmonar.
Hemotórax asociado.
Neumotórax a tensión.
Neumotórax bilateral.
Profesiones o hábitos de riesgo (buceadores, alpinistas, viajeros frecuentes de avión, habitantes de áreas despobladas).
Existencia de bullas de gran tamaño.

con unas cifras de éxito similares a la cirugía abierta, aunque se ha relacionado con un mayor índice de recidivas, si bien esto último aún continúa en discusión. En cirugía abierta, lo más habitual es el uso de toracotomías axilares, aunque también se han empleado toracotomías posterolaterales y minitoracotomías en el triángulo auscultatorio. Se emplea, hoy en día, en aquellos casos en los que la cirugía videoasistida no es posible (múltiples adherencias pleuropulmonares, dificultad para la intubación bronquial selectiva) o cuando esta ha fracasado previamente.

Para el manejo de las bullas o blebs, es habitual el uso de endograpadoras mecánicas para su resección, aunque también se han utilizado distintos tipos de láser, electrocauterio y nebulizaciones de fibrina sobre la superficie pulmonar. En pacientes con enfisema difuso se pueden recubrir las cargas con parches de pericardio o de materiales sintéticos. Con el fin de evitar recidivas, es habitual realizar algún tipo de procedimiento para obliterar la cavidad pleural, que puede ir desde una pleurodesis mecánica con una gasa, hasta practicar una pleurectomía apical. De este modo, vamos a conseguir la sínfisis del pulmón con la fascia endotorácica, disminuyendo el índice de recidivas. Los resultados tras la pleurectomía son superiores a los de la pleurodesis mecánica, si bien, la gran mayoría prefiere la abrasión pleural en casos de NEP en pacientes jóvenes, optando por realizar pleurectomías en casos de recidiva o pacientes que por su situación no van a ser candidatos a cirugías de resección pulmonar en un futuro o a trasplante.

Pleurodesis química

En aquellos casos en los que existen contraindicaciones para la cirugía o rechazo por parte del paciente para someterse a esta, puede llevarse a cabo una pleurodesis química. Actualmente se indica sobre todo en pacientes con enfermedad maligna irreseccable o aquellos que por su situación funcional son inoperables y no son candidatos a ser incluidos en lista de trasplante pulmonar, aunque existen centros en los que su uso se ha generalizado también en casos de NEP. Mediante esta técnica no se tratan las lesiones responsables del neumotórax, pero si se consigue el cese de la fuga aérea, se pueden instilar en la cavidad pleural diversas sustancias con la misión de pegar ambas pleuras.

Los agentes más utilizados hoy en día son la bleomicina y el talco. También se han usado las tetraciclinas y la sangre autóloga, entre otras. La

aplicación de estas sustancias puede hacerse a través del drenaje torácico, una vez se ha resuelto la fuga aérea. El talco parece tener una mayor eficacia que la bleomicina, con la ventaja de que también está disponible en aerosol y puede aplicarse durante la cirugía abierta o videoasistida. Actualmente no se recomienda el uso de una cantidad mayor de 5 gramos debido a la posibilidad de neumonitis química con hipoxemia y distress respiratorio agudo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ayed AK, Chandrasekaran C, Sukumar M. Aspiration versus tube drainage in primary spontaneous pneumothorax: a randomised study. *Eur Respir J* 2006; 27: 447-482.
2. Barker A, Maratos EC, Edmons L, et al. Recurrence rates of video-assisted thoracoscopic versus open surgery in the prevention of recurrent pneumothoraces: a systematic review of randomised and no-randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 329-35.
3. Bauchamp G, Ouellette D. Spontaneous Pneumothoax and Pneumomediastinum. En: Pearson FG, Cooper JD, Deslauries J, et al. *Thoracic Surgery*. Churchill Livingstone, 2002. Págs 1195-1210.
4. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. Management of spontaneous pneumothorax. *Chest* 2001; 119: 590-602.
5. Hunt I, Barber B, Southon R, et al. Is talc pleurodesis safe for young patients following primary spontaneous pneumothorax? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007; 6: 117-120.
6. Janssen JP. Is thoracoscopic talc pleurodesis really safe? *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61: 35-8.
7. Kelly AM, Kerr D, Clooney M. Outcomes of emergency department patients treated for primary spontaneous pneumothorax. *Chest* 2008; 134: 1033-1036.
8. Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. *Respiration* 2008; 76: 121-127.
9. Torresini G, Vaccarili M, Divisi D, et al. Is video-assisted thoracic surgery justified at first spontaneous pneumothorax? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 42-5.
10. Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, et al. Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. *Eur Respir J* 2006; 28: 637-650.

25. Enfermedades del mediastino

R. Risco Rojas, M. Jiménez Fernández,
Yat-Wah Pun Tam, J. L. Bravo Bravo

INTRODUCCIÓN

El mediastino es el espacio comprendido anatómicamente entre las cavidades pleurales. Tiene el esternón como límite anterior, la columna vertebral en la parte posterior, el diafragma como base, y la apertura superior del tórax como vértice.

Se divide clásicamente en diferentes compartimentos, que ayudan al diagnóstico diferencial dado que las diferentes lesiones se localizan preferentemente en uno u otro. (Tabla 1).

TABLA 1. División del mediastino

	Límites	Contenido
Mediastino anterior	Ant: esternón. Post: Borde anterior de la aorta ascendente y pericardio.	Timo, arteria y vena mamaria interna, ganglios linfáticos asociados a estos vasos y tejido adiposo.
Mediastino medio	Ant: Mediastino anterior. Post: Mediastino posterior.	Pericardio y su contenido, aorta ascendente, cayado aórtico, venas cava y braquiocefálica, nervios frénicos, la tráquea y bronquios principales, ganglios linfáticos, y arterias y venas pulmonares.
Mediastino posterior	Ant: Borde posterior del pericardio. Post: Columna vertebral.	Esófago, aorta descendente, conducto torácico, venas ácigos y hemiácigos y la cadena nerviosa simpática.

ENFERMEDADES NO TUMORALES:

Mediastinitis aguda:

Se define como la infección del mediastino.

Puede estar causada por la propagación de ciertas enfermedades sépticas, situadas en la zona retrofaríngea, en el suelo de la boca, la laringe y de forma excepcional en la glándula tiroidea.

La mediastinitis aguda que tiene como origen una infección bucofaríngea y se disemina a través de los planos fasciales del cuello hasta llegar al mediastino, se denomina mediastinitis necrosante descendente (MND).

Descrita por Estrera et al en 1983, se trata de una enfermedad muy poco frecuente pero importante por su elevada mortalidad, que oscila entre el 14 y el 50% según diversos autores.

En la actualidad, la perforación esofágica es la causa más frecuente de mediastinitis aguda, dándose tras exploraciones instrumentales o perforaciones traumáticas por cuerpos extraños, así como las secundarias a úlceras evolucionadas o Síndrome de Boerhaave. Otras causas importantes son las lesiones traqueales y la infección por intervenciones quirúrgicas, fundamentalmente la esternotomía media.

Los gérmenes más habituales son estreptococo, *Pseudomona Aeruginosa*, bacteroides, peptoestreptococo y estafilococo.

La sintomatología inicial varía en función de la causa de la mediastinitis, pero si no se trata de forma eficaz y temprana, indefectiblemente conduce a un shock séptico, fallo multiorgánico y muerte.

El comienzo es brusco, con escalofríos, fiebre, dolor retroesternal, disnea, taquicardia, enfisema subcutáneo y signo de Hamman (crepitación mediastínicas con el latido cardiaco).

En la analítica encontraremos signos del síndrome tóxico (leucocitosis con desviación izquierda, elevación de plaquetas o plaquetopenia posterior si hay coagulación intravascular diseminada...).

La radiografía simple de tórax muestra un ensanchamiento mediastínico con enfisema en el mismo, confirmando estos hallazgos con la TAC, donde se observa aumento del espacio mediastínico y con niveles hidroaéreos. (Figura 1).

Basado en esta exploración Endo et al, propusieron la siguiente clasificación con implicaciones terapéuticas:

- Tipo I: localizada en mediastino superior, sobre bifurcación traqueal, no siempre requiere drenaje quirúrgico agresivo.
- Tipo IIA: extendida a mediastino anterior y medio, con recomendación de drenaje mediastínico subxifoideo o toracoscópico;
- Tipo IIB: extendido hacia mediastino anterior y especialmente posterior, demanda un drenaje mediastínico completo mediante toracotomía.

El tratamiento consiste en primer lugar en la estabilización del paciente en unidad de cuidados intensivos para tratamiento del shock séptico y anti-

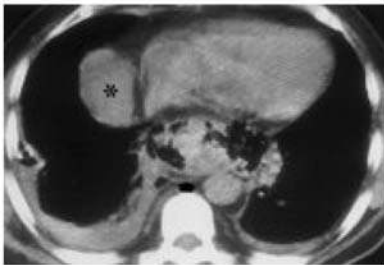


FIGURA 1. Mediastinitis aguda.

bioterapia de amplio espectro con cobertura antifúngica. Tras esta estabilización hay que hacer un drenaje eficaz del mediastino.

Mediastinitis agudas debida a infecciones faringoamigdalinas:

En fases iniciales es suficiente un adecuado tratamiento antibiótico y drenaje cervical.

Mediastinitis aguda necrotizante descendente:

Tras la instauración de antibioterapia, está indicado un amplio desbridamiento del mediastino de forma inmediata, a través de toracotomía y/o esternotomía, y la colocación de un sistema de drenaje con lavados que facilite el arrastre del exudado del mediastino y de las cavidades pleurales. Como tratamiento coadyuvante, el oxígeno hiperbárico, aumenta la supervivencia.

Mediastinitis anteriores postquirúrgicas:

Antibioterapia, desbridamiento de tejido graso retroesternal y colocación de drenajes de lavado continuo. Cuando ya existe osteomielitis de esternón y/o afectación de articulaciones condroesternales, se deberá realizar extensa limpieza quirúrgica y resección de zona osteocartilaginosa, con cierre diferido con epiplón o con colgajos miocutáneos.

Mediastinitis secundaria a perforación esofágica:

En las primeras 6 horas: Cierre primario con plastia de apoyo.

En las siguientes horas o con afectación flemonosa mediastínica: Cierre primario, con refrescamiento de bordes y drenaje de lavado.

A partir de las 18-24 horas: Exclusión esofágica. Previamente se realizará amplio desbridamiento y sistema de lavado con varios tubos de aspiración. La reconstrucción del tránsito se realizará en un segundo tiempo, una vez resuelto el proceso infeccioso.

Mediastinitis secundaria a perforación traqueobronquial:

Cierre primario con plastia de apoyo, normalmente pleura o músculo intercostal.

Mediastinitis crónica: fibrosis mediastínica

Suelen ser de origen granulomatoso, son poco frecuentes y provocan la fibrosis progresiva del tejido celuloadiposo mediastínico.

1. Forma granulomatosa, producido por tuberculosis o histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*). Menos frecuente son otras enfermedades fúngicas, la silicosis y sarcoidosis.
2. Mediastinitis aguda cronicada (poco frecuente).
3. Mediastinitis crónica fibrosante: hematomas mediastínicos, poliserositis, fármacos como la metisergida, radioterapia, o asociada a fibrosis pericárdica y fibrosis retroperitoneal (Enfermedad de Ormond).

Tiene desde el principio un curso tórpido, con síntomas inespecíficos al inicio, como febrícula y malestar general. Cuando la enfermedad progresa refleja síntomas de compresión mediastínica: dolor permanente, disfagia,

disnea, afectación hemodinámica por compresión vascular y síndrome de vena cava superior.

La fibrosis mediastínica tiene un curso impredecible.

Las opciones terapéuticas son tratamiento médico conservador con antibióticos específicos o antifúngicos intravenosos y corticoides, en el caso de la fibrosis relacionada con la histoplasmosis, así como, la corrección quirúrgica de los síndromes compresivos (cava superior, tráquea, esófago) colocando endoprótesis. Si la fibrosis es localizada, se podrá realizar exéresis de los bloques.

Hemomediastino espontáneo

Se trata de un cuadro raro, puede ser secundario a un aumento de la presión mediastínica, en pacientes hipertensos o con alteraciones de la coagulación, o como complicación de tumores mediastínicos.

La clínica varía en función de la magnitud del hemomediastino y de la etiología, siendo común el dolor torácico, retroesternal irradiado a la espalda o al cuello. Además aparece disnea, ingurgitación venosa y equimosis cervical. En el diagnóstico puede ser útil la arteriografía para identificar el origen de la hemorragia.

El tratamiento depende de la causa desencadenante. Inicialmente se puede mantener una actitud expectante con tratamiento sintomático. Si el cuadro implica repercusión clínica, se deberá plantear la indicación quirúrgica.

Neumomediastino espontáneo

También denominado Enfisema Mediastínico Agudo, y descrito por Hamman en 1939.

Se define como la presencia de aire en el espacio mediastínico, sin existir una causa traumática previa. Se produce por la rotura espontánea de bullas próximas al hilio pulmonar, o adheridas a la pleura mediastínica. Se presenta asociado a:

- Esfuerzo fisiológico, acompañándose o no de neumotórax espontáneo.
- Enfermedades agudas respiratorias.
- Barotrauma.
- En el curso de cetoacidosis diabética
- Asociado al consumo de cocaína inhalada.

El cuadro típico consiste en dolor, disnea, cianosis y enfisema subcutáneo. Comienza con dolor retroesternal brusco que empeora con la tos, inspiraciones profundas, movimientos y que además se irradia al brazo izquierdo, cuello, espalda y hombro.

Con la auscultación cardíaca se aprecia crepitación mediastínica o signo de Hamman. Este signo pierde su valor, cuando el neumomediastino se acompaña de enfisema subcutáneo. (Figura 2).

Además en la exploración se puede apreciar ingurgitación venosa en la cara y el cuello y enfisema subcutáneo en cuello.

El tratamiento consiste en vigilancia clínico radiológica, con tratamiento médico conservador basado en el reposo, la analgesia y sedantes o ansiolíticos. Se realizará drenaje pleural cuando estén acompañados de neumotórax.

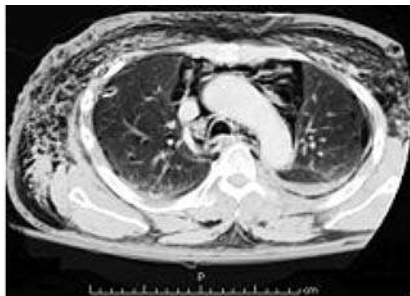


FIGURA 2: Neumomediastino.

TUMORES MEDIASTÍNICOS

Su incidencia es difícil de asegurar. Se estima de forma aproximada en 1 caso por 100.000 habitantes al año. Ocurren en todas las edades y en todos los sexos, siendo más frecuentes en adultos. Clásicamente, para el estudio de estos tumores, se usa la división anatómica del mediastino comentada anteriormente. (Tabla 2).

TABLA 2. Tumores mediastínicos más comunes por localización.

Anterior	Medio	Posterior
Tumores tímicos.	Linfomas.	Tumores neurogénicos.
Tumores de células germinales.	Quistes broncogénicos.	Meningocele.
Linfomas.	Quistes pericárcicos.	Quistes entéricos.
Bocio intratorácico.		
Tumores mesenquimales.		

Clínica y diagnóstico

La probabilidad de malignidad de una masa mediastínica está determinada principalmente por tres factores: La localización del tumor (más frecuente en el mediastino anterior), la edad del paciente y la presencia o ausencia de síntomas. Globalmente en adultos y niños, el 25% de las masas mediastínicas son malignas.

La forma más frecuente de presentación de una masa mediastínica es como hallazgo casual en un paciente asintomático.

Los síntomas más frecuentes son tos, dolor torácico, fiebre o escalofríos, y disnea y pueden dividirse en dos grupos: locorreionales (Tabla 3) o sistémicos (Tabla 4). La radiología simple de tórax sigue siendo el método inicial de diagnóstico. La TAC de tórax es el estudio de imagen fundamental y rutinario en todo paciente con masas mediastínicas. Con dicha técnica se obtienen datos de localización, de extensión de la lesión, densidad y captación de contraste, ayudando al diagnóstico diferencial. Así mismo, se pueden

TABLA 3. Síntomas locales de los tumores mediastínicos.

Estructura anatómica	Síntoma
Bronquios/Tráquea	Disnea, hemoptisis, neumonitis obstructiva, atelectasia
Esófago	Disfagia
Columna vertebral/Médula espinal	Parálisis
N laríngeo recurrente	Disfonía, parálisis cuerdas vocales
N frénico	Parálisis diafragmática
Ganglio estrellado	Síndrome de Horner
Vena cava superior	Síndrome de VCS

TABLA 4. Síntomas sistémicos de los tumores mediastínicos

Tipo tumor	Síntomas
Timoma	Miastenia gravis, aplasia de células rojas, megaloesófago, Sínd de Woog, hipogammaglobulinemia, Enf de Whipple, miocarditis.
Timoma, carcinoide	Adenomatosis endocrina múltiple, Sínd de Cushing
Feocromocitoma, ganglioneuroma	HTA
Ganglioneuroma	Diarrea
Adenoma paratiroideo, linfoma	Hipercalcemia
Bocio endotorácico	Tirotoxicosis
Mesotelioma, teratoma, fibrosarcoma, neurosarcoma	Hipoglucemia
Mesotelioma, neurofibroma	Osteoartropatía
Quistes entéricos	Anormalidades vertebrales
Linfoma	Fiebre de origen desconocido
Neuroblastoma	Opsomioclonias

obtener reconstrucciones en tres dimensiones. La RMN es útil en la evaluación de los tumores neurogénicos, y para determinar la invasión vascular o cardíaca.

Los estudios analíticos con marcadores biológicos son necesarios en el varón joven con una masa mediastínica anterior, incluso sin síntomas de malignidad, para buscar elevaciones de alfa-fetoproteína o de gonadotropi-

na coriónica. Así como la determinación de adrenalina o noradrenalina es útil en los tumores paravertebrales.

TUMORES DEL MEDIASTINO ANTERIOR

Timoma

Es el tumor más frecuente. No hay diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la incidencia. Poco frecuente en niños y adolescentes.

La mayor parte de los pacientes no presentan síntomas en el momento del diagnóstico. Una tercera parte de los afectados presentan tos, dolor torácico, disnea o síntomas por la compresión de estructuras mediastínicas. Como síntomas generales más frecuentes están la miastenia gravis, la aplasia pura de células rojas (5%) y la hipogammaglobulinemia (10%).

El 30-50% de los pacientes con timoma padecen miastenia gravis, mientras que sólo en el 15% de los pacientes con miastenia, se encuentra un timoma.

Histológicamente los timomas se dividen en invasivos o no invasivos, si se extienden por fuera de la cápsula que los rodea e invade las estructuras mediastínicas adyacentes, o no. Entre ambos tipos no se observan diferencias histológicas microscópicas. La diseminación hematológica o linfática es rara, aunque se puede producir extensión transdiafragmática hacia el abdomen y el retroperitoneo, o hacia la pleura ipsilateral.

Con la TAC se visualiza una masa bien definida, encapsulada, con presencia de necrosis, hemorragia o formación quística. (Figura 3).

La resección quirúrgica es el estándar para conseguir su curación. La quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) se usa para timomas invasivos, enfermedad metastásica o cuando el tumor es inoperable. Aunque se acepta que el tratamiento quirúrgico es suficiente para el tratamiento del timoma en estadio inicial, no hay consenso en el tratamiento radioterápico adyuvante en el estadio avanzado.

El timoma habitualmente responde a tratamientos quimioterápicos basados en cisplatino, doxorubicina o ciclofosfamida. En la tabla 5 se recogen algunos factores que se asocian a un peor pronóstico de los timomas.



FIGURA 3: Timoma.

TABLA 5. Factores de mal pronóstico del timoma.

Factores de mal pronóstico del timoma
Presencia de metástasis.
Gran tamaño del tumor.
Compresión vascular o traqueal.
Edad menor de 30 años.
Histología epitelial o mixta.
Presencia de síntomas hematológicos paraneoplásicos.

Carcinoma tímico

Es un tipo poco frecuente de neoplasia epitelial agresiva que se suele dar en varones de mediana edad. La mayor parte de los pacientes presenta tos, disnea o dolor tórácico.

Histológicamente son tumores grandes, infiltrantes, con áreas de degeneración quística o necrosis, con características citológicas de malignidad como la presencia de mitosis, necrosis y atipias celulares.

Radiológicamente se presentan como masas heterogéneas e infiltrantes con zonas de necrosis y calcificaciones, a veces asociado a derrame pleural o pericárdico.

La resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección. La QT basada en cisplatino, vincristina, doxorubicina y etopósido, y la RT se usa en pacientes con enfermedad irreseccable.

Carcinoide tímico

Histológicamente son similares a los tumores carcinoideos presentes en otras localizaciones. Se asocian a síndrome de Cushing y a pacientes con neoplasias endocrinas múltiples tipo I (NEM I).

Morfológicamente son grandes masas invasivas, lobuladas, con zonas de hemorragia y necrosis. A diferencia del timoma, suele presentar metástasis tanto a ganglios regionales como a distancia.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa si es posible. La RT y la QT se usan en tumores invasivos, pero en este caso no son tratamientos muy efectivos.

Timolipoma y otros quistes tímicos no neoplásicos

El timolipoma es un tumor poco frecuente, benigno, de crecimiento lento, y de contenido graso, que se da en pacientes jóvenes de ambos sexos.

Los quistes tímicos no tienen una etiología clara y suelen ser congénitos o adquiridos (inflamatorios), que radiológicamente se presentan como quistes homogéneos.

En ambos casos el tratamiento de elección es la cirugía.

Tumores de células germinales

Derivan de las células germinales primitivas que no completaron la migración durante el desarrollo embrionario.

Suele darse en adultos varones jóvenes y representan el 15% de las masas en mediastino anterior del adulto. Se dividen en teratomas, seminomas y tumores embrionarios.

Teratoma:

El más frecuente. Se deriva de al menos 2 de las 3 capas germinales siendo los tejidos provenientes del ectodermo los que predominan en la neoplasia.

Los teratomas se dividen en maduros (los más frecuentes, histológicamente bien diferenciados, y de comportamiento benigno) e inmaduros (cuando hay tejido fetal o neuroendocrino).

La mayoría de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico, hallándose una masa bien definida, redondeada o lobulada, que muchas veces está calcificada.

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica, quedando reservada la QT en casos de resección incompleta.

Seminoma

Representa del 25 al 50% de los TCG, siendo más frecuente en el sexo masculino entre los 20 y los 40 años.

Los pacientes se presentan con tos, disnea, dolor retroesternal, debilidad, fiebre, ginecomastia o pérdida de peso. Un 10% de los casos debutan con un síndrome de vena cava superior. No suelen mostrar invasión local aunque se han descrito metástasis óseas o ganglionares. La radioterapia es el tratamiento de elección.

TCG no seminomatosos

Incluye el carcinoma embrionario, tumores del seno endodérmico, coriocarcinomas, tumores del saco vitelino y tumores mixtos. Son sintomáticos y malignos. En un 20% se asocian a síndrome de Klinefelter y a tumores hematológicos.

Su tratamiento consiste en QT basada en bleomicina, etoposido y cisplatino.

Otros tumores del mediastino anterior

Bocio endotorácico: Cuyo tratamiento es la cirugía de resección.

Adenoma paratiroideo ectópico mediastínico: Encapsulado, redondos, < 3cm, que captan ^{99m}Tc y ^{201}Tl . Su tratamiento es también la resección quirúrgica.

Linfoma

El linfoma mediastínico primario es poco frecuente, siendo lo más frecuente la afectación mediastínica en casos de enfermedad diseminada.

El linfoma de Hodgkin (LH) representa el 50-70% de los linfomas mediastínicos, y su variante de esclerosis nodular la más frecuente en el mediastino.

La forma de presentación clínica suele ser una mujer en la tercera década de la vida, con síntomas constitucionales (síntomas B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) con tos, disnea, dolor torácico e incluso a veces

síndrome de vena cava superior, asociado a una masa en mediastino anterior con aumento de los ganglios en todas las regiones mediastínicas.

El tratamiento consiste fundamentalmente en la RT a QT.

Otros linfomas que afectan con mayor frecuencia al mediastino son el linfoma linfoblástico y el linfoma gigante de células B. Su tratamiento consiste en QT, asociado o no a RT.

TUMORES DEL MEDIASTINO MEDIO

Quistes broncogénicos

Se forman durante el desarrollo embrionario. Aproximadamente el 40% de los casos son sintomáticos.

En los estudios de imagen se ven como masas redondeadas bien definidas, que no captan contraste en la TAC, de densidad homogénea, pudiendo presentar nivel hidroaéreo si está en contacto con la vía aérea.

El tratamiento es la resección quirúrgica por toracotomía o cirugía videoasistida, o el drenaje aspirativo con aguja. En pacientes de alto riesgo asintomáticos se suele optar por el seguimiento evolutivo.

Quistes entéricos

Derivan del tracto intestinal. A veces poseen células secretoras gástricas o pancreáticas, pudiendo añadir a la sintomatología riesgo de hemorragia.

Son difíciles de distinguir de los quistes broncogénicos, y su tratamiento es similar.

Quistes neuroentéricos

Contienen tejido entérico y neuronal, asociándose con múltiples anomalías vertebrales. Se suelen diagnosticar en la infancia debido a que con mucha frecuencia comprimen la tráquea. El tratamiento curativo es la resección quirúrgica.

Quistes pericárdicos

Congénitos o adquiridos. Y asintomáticos en su mayoría, aunque se ha descrito algún caso, no suelen afectar a la mecánica cardíaca. Aparecen con más frecuencia en el ángulo costofrénico derecho, como masa bien definida de forma esférica o en gota.

Tratamiento: resección quirúrgica, o seguimiento en pacientes asintomáticos.

Linfangiomas

Derivan de los vasos linfáticos y pueden asociarse a hemangiomas y quilotórax.

El tratamiento consiste en cirugía, administrando a veces RT cuando hay quilotórax asociado.

TUMORES DEL MEDIASTINO POSTERIOR

Representan el 20% y el 35% de los tumores mediastínicos infantiles y en adultos respectivamente. Son la causa más frecuente de masa en el mediastino posterior.

Su división depende de la estructura de la que se originen:

- Tumores del nervio periférico: Schwannoma, Neurinoma, Neurofibroma, con sus variantes malignas (neurofibroma maligno, Schwannoma maligno y fibrosarcoma neurogénico).
- Tumores de la cadena simpática: ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma y neuroblastoma.
- Tumores de la cadena parasimpática: poco frecuentes

Tumores de la vaina del nervio periférico

Los neurinomas y Schwannomas constituyen el 75% de este grupo. Son tumores firmes, encapsulados formados por células de Schwann. Los neurofibromas no están encapsulados, son más friables, y se asocian a neurofibromatosis múltiple. (Figura 4).

El tratamiento es quirúrgico. Con QT posterior si no es posible la resección completa.

En el caso de las variantes malignas es más frecuente la sintomatología neurológica en los pacientes, y su tratamiento consiste en cirugía asociado o no a QT y RT.



FIGURA 4: Schwannoma.

Tumores de la cadena simpática

Ganglioneuroma:

Son tumores benignos, habitualmente asintomáticos.

Ganglioneuroblastoma

Es un tumor con características histológicas tanto de ganglioneuroma como de neuroblastoma.

Neuroblastoma:

Es un tumor muy agresivo y que metastatiza rápidamente, que se da en niños menores de 5 años.

El tratamiento para los tumores benignos consiste en cirugía de resección completa. En el caso del neuroblastoma, la cirugía sola se reserva en pacientes con enfermedad muy inicial. En el resto de los pacientes se añade RT y QT. En casos de enfermedad muy avanzada, se prefiere el tratamiento neoadyuvante con QT y RT, seguido de cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beau V, Duwe, Daniel H, Sterman and Ali I, Musani. Tumors of the Mediastinum. *Chest* 2005; 128; 2893-2909.
2. Diane C Strollo, Melissa L. Rosado-de-Christenson, James R. Jett. Primary Mediastinal Tumors. Part I: Tumors of the Anterior Mediastinum. *Chest* 1997; 112; 511-522.
3. Diane C Strollo, Melissa L. Rosado-de-Christenson, James R. Jett. Primary Mediastinal Tumors: Part II. Tumors of the Middle and Posterior Mediastinum. *Chest* 1997; 112: 1344-1357.
4. Endo S, Muruyama F, Hasegawa T, Yamamoto S, et al. Guideline of surgical management based on diffusion of descending necrotizing mediastinitis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 14-99.
5. Estrera AS, Landay MJ, Grishan JM, Sinn DP, Platt MR. Descending necrotizing mediastinitis. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157: 545-552.
6. Heras Gómez F, Martínez González L, Ramos Seisdedos G. Cirugía del mediastino. Manual de anestesia y medicina perioperatoria en cirugía torácica. 1ed. Madrid: Ergon; 2009; p330-345.
7. Honguero Martínez AF, Arnau Obreer A, Fernández Centeno A, Saumench Perramon R, Estors M; Cantó Armengol A. Mediastinitis necrosante descendente: tratamiento con drenaje torácico transcervical. *Arch Bronconeumol*, 2005; 41: 293-294.
8. Inaco LM, Mehem F, Jesus de Alemida JL. Descending mediastinitis a review. *Sao Paulo Med J*. 2006; 124 (5): 285-290.
9. James SM, Ind PW, Jackson J. Images in Thorax. Crack inhalation induced pneumomediastinum. *Thorax* 2004 Apr; 59 (4): 360.
10. YW Pun, Fernández Fau L, Prieto J, Moreno R. Tumores mediastínicos. En: *Enfermedades Respiratorias*. Editor: Villasante C. Aula Médica. Madrid. 2003.

26. Neoplasias pulmonares y pleurales (primarias y metastásicas)

R. M. Díaz Campos, J. C. Meneses Pardo,
J. L. Martín de Nicolás Serrahima, Á. López Encuentra

MESOTELIOMA PLEURAL

Tumor agresivo de la pleura que afecta predominantemente a varones mayores de 50 años (relación hombre:mujer de 3:1). Se asocia a exposición a asbesto, con un tiempo de latencia entre la exposición y la expresión de la enfermedad de 20 a 40 años.

Es unilateral en el 95% de los casos, predominantemente derecho y su presentación clínica es variable. Tiene un pobre pronóstico. Su tratamiento se basa en:

Cirugía:

- Pleuroneumectomía extendida: Consiste en una resección completa del pulmón ipsilateral junto con la pleura visceral y parietal, pericardio con porciones del nervio frénico y el hemidiafragma. Los criterios de exclusión para realizar pleuroneumectomía extendida figuran en la tabla 1.

- Pleurectomía/Decorticación: Consiste en una resección completa de la pleura parietal y visceral del pulmón, pleura mediastínica, pericardio y diafragma. Generalmente, se realiza en aquellos pacientes que no tolerarían una pleuroneumectomía extendida.

TABLA 1. Criterios de exclusión para realizar pleuroneumectomía extendida

PaCO₂>45mmHg

PaO₂<65mmHg

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo <45%

Escala de Karnofsky <7

Extensión del tumor a través del diafragma, a la pared torácica o contralateral

Presencia de una enfermedad sistémica invalidante

FEV₁ postoperatorio predicho <1L.

Quimioterapia:

Utilizada como única terapia o como tratamiento adyuvante aunque en los últimos estudios se ha utilizado como terapia neoadyuvante sin mostrar mayor riesgo intra- o post-operatorio. La quimioterapia combinada ha sido asociada a mayor tasa de respuesta y con un incremento en la mediana de

supervivencia. Los fármacos utilizados como primera línea de tratamiento son el cisplatino y el pemetrexed asociado a suplementos de ácido fólico y vitamina B12 (para reducir la toxicidad del pemetrexed). Otras opciones son: cisplatino y raltitrexed o carboplatino y gemcitabina. En cuanto a fármacos de segunda línea no hay un criterio definido. Entre los más utilizados se encuentran las antraciclinas y la vinorelbina.

Radioterapia:

Utilizado como terapia adyuvante, reduce la tasa de recurrencias locales tras pleurectomía o pleuroneumectomía y previene las recurrencias en la pared torácica en las incisiones de toracoscopia/toracotomía. La neumonitis por radiación y la esofagitis son complicaciones frecuentes mientras que la mielitis y hepatitis son menos comunes.

Terapia multimodal:

Incluye cirugía con quimioterapia y radioterapia habiendo demostrado resultados favorables, particularmente en pacientes con histología epitelial, márgenes de resección negativos y sin metástasis a ganglios linfáticos extrapleurales.

Nuevos tratamientos:

La inmunoterapia, los agentes antiangiogénicos (bevacizumab, talidomida), agentes quelantes de cobre (tetrathiomolybdate) y la terapia génica se encuentran en estudio.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO (CB) NO MICROCÍTICO

El CB más frecuente es el CB no microcítico (80%) y lamentablemente, en el momento del diagnóstico, la mayoría (60%) en estadios avanzados (IIIB-IV). En un 20% el paciente es operable y el tumor es resecable; en el otro 20% cada caso debe ser evaluado para decidir terapia uni- o multimodal.

CB operable y resecable:

Toracotomía con intentos de resección radical con quimioterapia adyuvante postoperatoria, en ciertas condiciones. En los pacientes con CB no microcítico IIaP o superior, con resección completa y con buen estado clínico general postquirúrgico debe indicarse quimioterapia postoperatoria. Se asociará radioterapia si los márgenes quirúrgicos están afectados. En el tumor del sulcus superior se debe efectuar radio-quimioterapia concurrente preoperatoria.

CB inoperable o que rechaza la cirugía en estadio IA-Bc:

Radioterapia con intención radical (con o sin quimioterapia asociada), fundamentalmente, en tumores de menos de 4 cm, periféricos, N0c por imagen y si esta terapia no está contraindicada. Existe contraindicación si: FEV₁ < 800cc, PaO₂ < 50mmHg, PaCO₂ > 45mmHg o estado general deteriorado.

CB operable en estadio IIIA-N2c:

En N2c citohistológico se debe considerar quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía en casos seleccionados evaluando como factores pronós-

tics favorables un tumor <T3 y tamaño tumoral <7cm, sin síndrome de la vena cava superior ni afectación frénica ni recurrencial; no afectación ganglionar contralateral, ni supraclavicular; descartada M1 por todos los procedimientos que incluye PET; no neumonectomía y buena función pulmonar (incluye test de difusión) con re-estadificación No-1cy tras inducción.

CB operable en estadio IIIBc:

Están incluidos casos con clasificación T4 potencialmente quirúrgicos que incluye la presencia de "otros nódulos" ipsilobares al CB, la afectación de venas o arterias intrapericárdicas, o la afectación de carina traqueal o de la porción más inferior de la tráquea.

CB con estadio IIIA-Bc no incluidos en los apartados previos:

Considerar tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia. Pacientes IIIBc con derrame pleural se deben tratar como el estadio IV.

CB en estadio IV: Tratamiento con quimioterapia.

En casos aislados de metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central se puede plantear, bajo ciertas condiciones, la radiocirugía cerebral y la cirugía torácica con intentos curativos. La quimioterapia ofrece un ligero beneficio en supervivencia en comparación al tratamiento de soporte, con una calidad de vida aceptable en relación a la toxicidad terapéutica. Como tratamiento estándar se utilizará cisplatino (o carboplatino) en combinación con vinorelbina, paclitaxel, taxotere o gemcitabina. En casos desfavorables puede considerarse la monoterapia con navelbine o gemcitabina.

En la Figura 1 se expresa gráficamente un algoritmo de decisión terapéutica.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO (CB) MICROCÍTICO

CB operable en estadio Ic:

Quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y etopósido con cirugía posterior, con quimioterapia postoperatoria.

CB en estadios IIc hasta IIIBc:

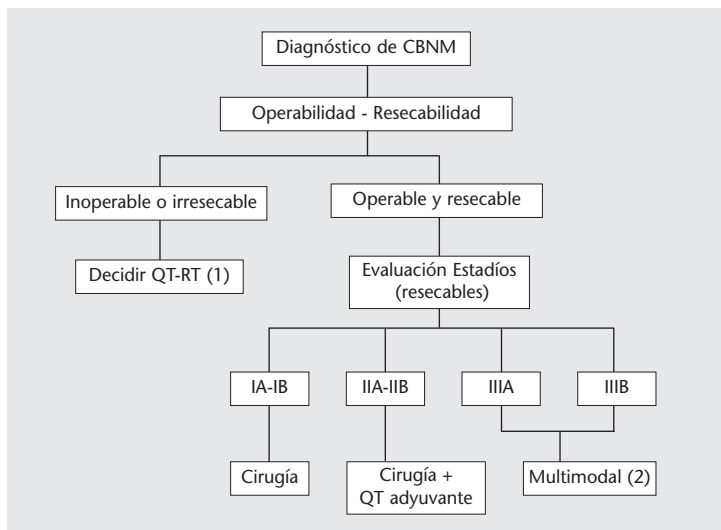
Quimioterapia con cisplatino y etopósido, y radioterapia torácica concomitante. Si hay respuesta completa, radioterapia profiláctica craneal.

CB en estadio IV:

Quimioterapia con cisplatino (o carboplatino), etopósido, con o sin ifosfamida.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES PULMONARES SECUNDARIOS

Son muchos los tumores de otras localizaciones que pueden producir metástasis pulmonares (MP) a lo largo de su curso clínico, y por tratarse generalmente de una diseminación hemática, por lo que deben ser consideradas como una enfermedad sistémica. Los tumores malignos que con mayor frecuencia metastatizan en el pulmón son los primarios de pulmón, aparato digestivo, esqueleto (sarcomas), y los tumores germinales. Se han



(1) QT: Quimioterapia; RT; Radioterapia. Decisión dependiente de la situación clínica del paciente y del estadio de extensión anatómica del tumor

(2) Multimodal: QT con RT, o Cirugía sola o con QT-RT de inducción, coadyuvante o ambas

(*) Para mayor ampliación de esta información consultar: <http://www.mbeneumologia/pautaCB>

FIGURA 1. Tratamiento del Carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM)(*)

descrito otras vías de diseminación como la vía aérea (desde otras regiones del propio pulmón) y la linfática (en el cáncer de mama o en el adenocarcinoma broncogénico). El pronóstico de la enfermedad metastásica pulmonar dependerá en primer lugar de la histología del tumor primario, siendo factores favorables el control de la patología primaria, el tiempo libre de enfermedad superior a 36 meses, un bajo número de metástasis y la posibilidad de resear todas y cada una de las lesiones. En el mejor de los casos, la supervivencia a los 5 años de pacientes con MP reseables está alrededor del 50%. En caso de recidiva metastásica, si se plantea una segunda intervención quirúrgica, la expectativa de supervivencia disminuye significativamente a partir de la misma. De hecho, a partir de la tercera cirugía la expectativa de supervivencia cae por debajo de 15%.

El tratamiento de las MP se basará fundamentalmente en la quimioterapia. Sin embargo, existe evidencia de que el tratamiento exclusivo con quimioterapia es insuficiente, por lo que la mejor estrategia es asociarlo a cirugía. El tipo de quimioterapia dependerá del tumor maligno primario, pudiendo aplicarse tanto pre como postoperatoriamente. En esta línea, se beneficiarán fundamentalmente de la quimioterapia los tumores germinales y los sarcomas osteogénicos. La radioterapia suele quedar relegada al tratamiento paliativo sintomático de enfermedades avanzadas, aunque se han publicado series de pacientes a los que se ha administrado radiación profiláctica prequirúrgica, no siendo los resultados concluyentes.

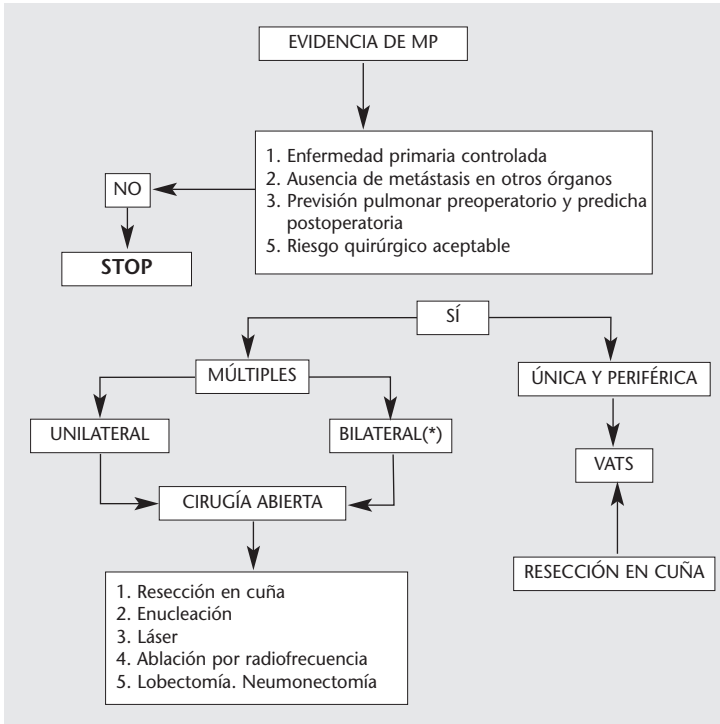
Serán candidatos a cirugía de resección de MP aquellos pacientes en los que se demuestre que la enfermedad primaria está controlada, sin metástasis en otros órganos, con previsión de extirpación completa de todas las lesiones, buena función pulmonar previa y tras resección y riesgo quirúrgico aceptable. Existen diferentes modalidades de cirugía, siendo primordial resecar la mínima cantidad de parénquima pulmonar sano posible y extirpar todas las lesiones (las conocidas preoperatoriamente y las descubiertas intraoperatoriamente).

La vía de abordaje dependerá, por tanto, de estos tres factores. La indicación electiva de resección videotoracoscópica debe reservarse para pacientes con lesiones únicas, periféricas o subpleurales, con tiempo libre de enfermedad prolongado, y cuando exista la mayor seguridad posible de ausencia de otros nódulos en el resto del parénquima pulmonar. Esta modalidad quirúrgica aporta un magnífico campo visual de toda la cavidad pleural, con acceso a todas las lesiones en contacto con pleura visceral, y a la mayoría de las lesiones superficiales. Además, al ser menos agresiva supone menor morbilidad intraoperatoria, así como una recuperación postoperatoria más rápida y confortable, lo que es de especial importancia en aquellos pacientes que van a precisar una cirugía bilateral (en el mismo acto quirúrgico o de forma diferida). Su limitación fundamental es el no poderse palpar el parénquima pulmonar, pudiendo pasar desapercibidas ciertas lesiones que o no se apreciaban en los estudios preoperatorios o han aparecido recientes a la cirugía. Además, los tumores muy intraparenquimatosos, tienen mayor riesgo de sangrado, y no se recomienda su resección con grapadora mecánica, la cual, de hecho, es menos respetuosa con el pulmón sano vecino. En los casos en los que, por los motivos ya comentados, no se considere aconsejable una cirugía videotoracoscópica, se recurrirá a la resección a través de cirugía abierta (toracotomía, esternotomía media, "clams-hell"). Cuando el paciente presente metástasis bilaterales se comenzará operando el hemitórax que presente mayor complejidad, ya que de no ser posible resecar todas las lesiones no se considera indicado resecar las del hemitórax contralateral.

La forma más habitual de extirpar la lesión será mediante una cuña pulmonar (con sutura manual o mecánica), siendo otras opciones la enucleación, la resección con laser Nd:YAG, y en ocasiones muy seleccionadas, resecciones pulmonares mayores (lobectomía o neumonectomía). Recientemente se han publicado series de ablación por radiofrecuencia externa e intraoperatoria de MP, no superando a los resultados de la resección quirúrgica. El manejo quirúrgico de las metástasis pulmonares queda resumido esquemáticamente en la Figura 2.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES SECUNDARIOS DE LA PLEURA

La condición de serosa de ambas capas pleurales implica una riqueza evidente en vasos linfáticos y sanguíneos, motivo por el cual son en ocasiones asiento de metástasis a distancia de tumores malignos de otras localizaciones. En otras ocasiones se ven afectadas por la infiltración neoplásica directa desde órganos adyacentes, como el pulmón o la mama. Hasta en el 75% de los casos, la afectación tumoral secundaria de la pleura se deberá a neoplasias pulmonares, cáncer de mama, cáncer de ovario o linfomas. De



(*) En los casos de metástasis bilateral se comenzará por pulmón más difícil de operar
VATS: Cirugía torascópica videoasistida

FIGURA 2. Manejo quirúrgico de las metástasis pulmonares (MP).

todas ellas la más frecuente es el adenocarcinoma broncogénico. En cualquier caso, esta situación supone la existencia de una enfermedad avanzada y no controlada, cuya supervivencia media está alrededor de los 4 meses desde el diagnóstico. En la mayoría de las ocasiones su curso clínico será en forma de derrame pleural maligno, en otros como dolor crónico, y menos frecuente como auténticas masas que acaban infiltrando otras estructuras. Además de la quimioterapia, el tratamiento, que en cualquier caso será paliativo, estará fundamentalmente encaminado al alivio de los síntomas secundarios al derrame pleural. Para ello, aparte del tratamiento médico con opiáceos para controlar el dolor y la disnea, se procederá a drenar el líquido pleural y, en algunos casos de recurrencia, sellar sendas pleuras de forma preventiva, lo que se conoce como pleurodesis. No se contempla la cirugía de resección de metástasis pleurales.

El drenaje del derrame pleural se realizará preferentemente mediante toracocentesis evacuadoras seriadas, de no más de 1500 cc cada una, para

prevenir el edema pulmonar ex-vacuo. En aquellos casos en los que se considere indicado, se recurrirá a la pleurodesis química, consistente en aplicar un agente irritante a la cavidad pleural, que al entrar en contacto con las pleuras parietal y visceral, produce una reacción local irritativa, cuya resolución es la fibrosis y adherencia de las superficies pleurales que estén en contacto. Se considera una técnica más agresiva, pero que puede aportar una mayor calidad de vida al paciente. A aquellos pacientes en los que se haya desestimado la terapia mediante pleurodesis, se puede ofertar la colocación de un cateter torácico permanente de pequeño calibre. Este tratamiento está especialmente indicado cuando se precisan más de dos toracocentesis semanales para paliar la disnea. Este cateter se conectará periódicamente a botes de vacío (cada 48 o 72 horas, según la sintomatología), o bien de forma continua a una bolsa provista de un sistema valvular, de manera que se asegure el drenaje permanente de la cavidad pleural, sin necesidad de punciones dolorosas ni incluso de personal sanitario. Otras opciones son la derivación pleuroperitoneal y la colocación de un cateter port-acath

El Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario 12 de Octubre ha elaborado una Guía Clínica para el manejo del derrame pleural maligno, según la cual se consideran candidatos a pleurodesis química aquellos pacientes que cumplan los requisitos que se muestran en la Tabla 2. Básicamente, se realizará pleurodesis a aquellos pacientes con derrame pleural maligno, con disnea que merme su calidad de vida, a los que se quiere evitar toracocentesis seriadas, y con un parénquima pulmonar subyacente al derrame con buena capacidad de reexpansión. Hasta el 30% de los derrames pleurales malignos a los que se valora para pleurodesis son desestimados para esta técnica.

Existen dos modalidades principales de pleurodesis química: aquella que se realiza a pie de cama, a través de un drenaje torácico (previa evacuación del derrame pleural), y por otro lado la realizada en quirófano mediante videotoracosocopia (siempre y cuando el paciente tolere una anestesia general, aunque es posible hacerlo bajo sedación). El agente esclerosante más comúnmente utilizado es el talco (4-6 g), con una efectividad en torno al 90%, seguido de la Doxiciclina (500 mg, 75%), y de la Bleomicina (60 u, 60%). En la última revisión Cochrane para el manejo del derrame pleural maligno mediante pleurodesis, publicada en el año 2004, quedó patente que el mejor agente esclerosante era el talco, con menor riesgo relativo de recidiva y semejante morbimortalidad que el resto, y que la técnica que se

TABLA 2. Candidatos a pleurodesis química por derrame pleural maligno

Derrame pleural maligno demostrado mediante biopsia pleural o citología del líquido pleural

Supervivencia estimada superior a 3 meses

Derrame pleural sintomático

Derrame pleural \geq 50% del hemitórax afecto

Evidencia de reexpansión pulmonar tras toracocentesis evacuadoras previas

demostró más efectiva fue la videotoroscopia. Ésta técnica permite no solo la aplicación del talco pulverizado, con lo que se reparte mejor por toda la superficie pleural, sino también la lisis de adherencias y el reclutamiento de áreas atelectasiadas. Por otro lado, la pleurodesis a pie de cama, se hace con anestesia local tópica intrapleural, siendo el agente químico aplicado directamente a través del drenaje torácico (por lo que no es posible asegurar el correcto reparto del fluido por toda la superficie pleural), para posteriormente dejar dicho drenaje "pinzado" durante un tiempo no inferior a 2 horas. En el caso de pleurodesis con talco a pie de cama, éste se suspende en suero salino fisiológico ("slurry"). Se elija la técnica que se considere, debe quedar un drenaje torácico conectado a succión continua al menos 24 horas, para ser posteriormente retirado, una vez se confirme un débito inferior a 150 cc diarios. El resumen del manejo del derrame pleural maligno se refleja en la Figura 3.

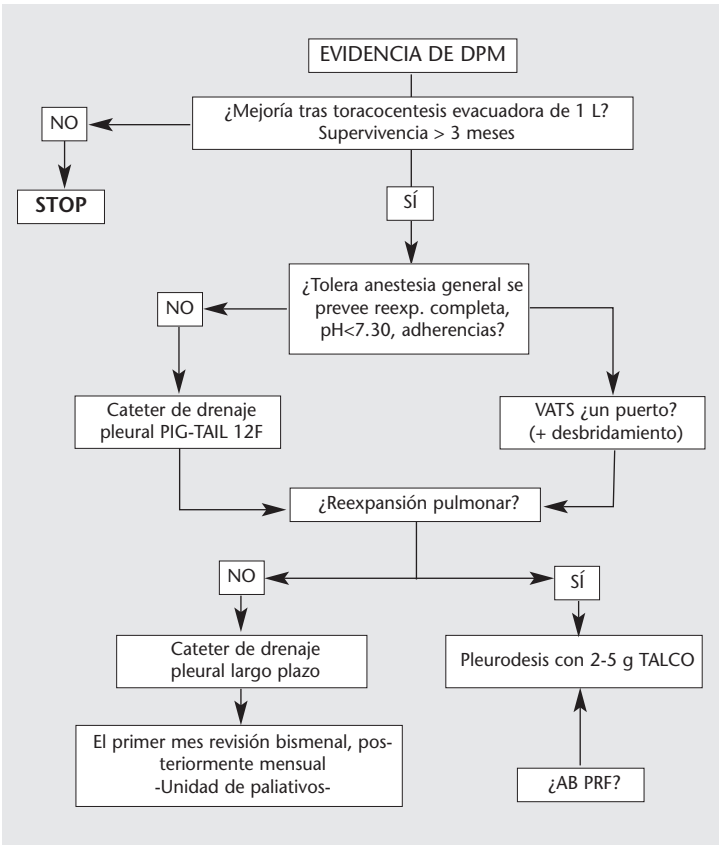


FIGURA 3. Algoritmo terapéutico del derrame pleural maligno (DPM).

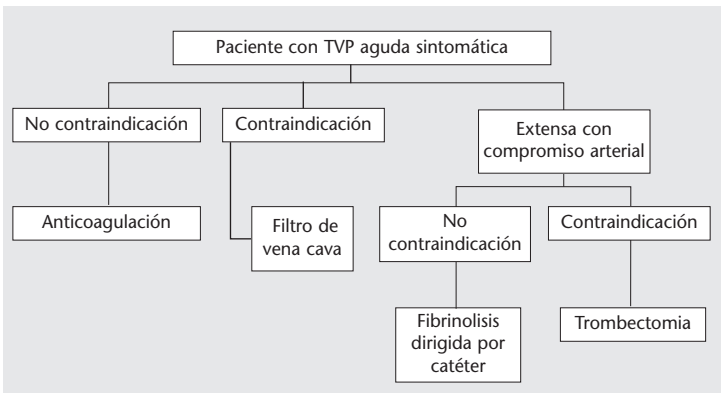
BIBLIOGRAFÍA

1. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58 Suppl 2: ii29-38.
2. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al, Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B, Eastern Cooperative Oncology Group, North Central Cooperative Oncology Group, Radiation Oncology Therapy Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 909-915.
3. Fishman A, Elias J, Fishman J, Grippi M, Senior R, Pack A. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Fourth edition. 2007.
4. Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Carcinoma Broncogénico. 2007. <http://www.mbeneumologia/pautaCB>
5. Jaffe N, et al: Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer* 2002; 95: 2202-10.
6. Neragi-Miandoab S. Multimodality approach in management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardio-thoracic Surgery* 2006; 29: 14-19.
7. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37-49
8. Rea F, Marulli G, Bortolotti L, Breda C, Favaretto A, Loriggian L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma: Feasibility and results. *Lung Cancer* 2007; 57: 89-95.
9. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1): CD002916.
10. Stahel R. Malignant pleural mesothelioma: A new standard of care. *Lung Cancer* 2006; 54S: 9 -14.

27. Tratamiento de la trombosis venosa profunda y la tromboembolia de pulmón

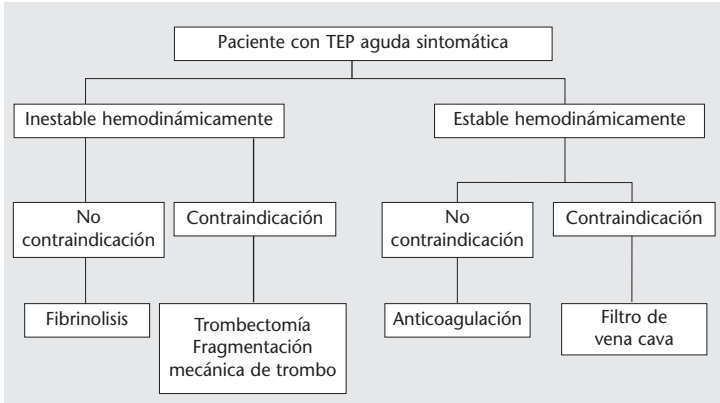
R. M^a Gómez García, D. Sánchez Mellado,
M. Izquierdo Patrón, D. Jiménez Castro

La finalidad del tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE_V), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia de pulmón (TEP), tiene como objetivo la estabilización médica del paciente y el alivio de los síntomas; la resolución de la obstrucción vascular; y la prevención de las recurrencias. La prioridad a la hora de conseguir estos objetivos depende de la gravedad del paciente. En la mayoría de las ocasiones, todos los objetivos se alcanzan con el tratamiento anticoagulante convencional, que evita la progresión del trombo mientras el sistema fibrinolítico endógeno del paciente resuelve la obstrucción vascular y se desarrolla la circulación colateral. En una minoría de pacientes, habitualmente aquellos con inestabilidad hemodinámica (TEP masiva) o contraindicación para la anticoagulación, se requieren otros tratamientos farmacológicos (trombolíticos) o medidas mecánicas (filtros de cava) para resucitar al paciente, acelerar la lisis del coágulo y/o prevenir su embolización a los pulmones. En las Figuras 1 y 2 se expone el algoritmo terapéutico de la TVP y TEP.



Abreviaturas: TVP, trombosis venosa profunda.

FIGURA 1. Tratamiento de la TVP.



Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón.

FIGURA 2. Tratamiento de la TEP

TABLA 1. Sumario de recomendaciones.

- Ante la sospecha clínica de ETEV, se debe iniciar tratamiento anticoagulante (si no hay contraindicación para el mismo) hasta que la enfermedad sea confirmada o descartada.
- Los pacientes con ETEV se deben tratar con HNF, HBPM o fondaparinux.
- Se prefiere habitualmente la HBPM, excepto en pacientes con IR o alto riesgo de sangrado.
- La ACO se debe iniciar desde el primer día, sin dosis de carga, y solaparse con la heparina durante un mínimo de 5 días. La heparina se puede suspender a partir del 5º día, tras dos INR consecutivos en rango terapéutico.
- El tratamiento fibrinolítico se reserva para pacientes inestables hemodinámicamente con TEP.
- Son más eficaces y seguras las pautas cortas (2 horas) de tratamiento fibrinolítico que las pautas de 12-24 horas.
- Los filtros de vena cava están indicados en pacientes con ETEV y contraindicación para la anticoagulación o recurrencia tromboembólica a pesar de estar correctamente anticoagulados.
- Se debe estratificar el riesgo de todo paciente con TEP aguda sintomática.
- Se recomienda la movilización precoz de los pacientes con TVP. No hay evidencias para hacer recomendaciones en los pacientes con TEP.
- Se debe evaluar la posibilidad de tratamiento ambulatorio en todo paciente con TVP. No hay evidencias para hacer recomendaciones en los pacientes con TEP.

Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; HNF, heparina no fraccionada; HBPM, heparina de bajo peso molecular; IR, insuficiencia renal; ACO, anticoagulación oral; TEP, tromboembolia de pulmón; TVP, trombosis venosa profunda.

La fase inicial de anticoagulación con heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux tiene dos objetivos. Primero, el de prevenir las recurrencias tromboembólicas hasta que la anticoagulación oral ejerce su efecto. El inicio rápido del efecto anticoagulante es prioritario en la fase aguda de la enfermedad, en la que el riesgo de recurrencia tromboembólica es mayor. Segundo, el tratamiento agudo es imprescindible para detener el proceso trombótico. Una anticoagulación inadecuada en la fase inicial reduce la eficacia del tratamiento de mantenimiento con antagonistas de la vitamina K.

El tratamiento de la TVP y de la TEP es similar puesto que ambas son manifestaciones de la misma enfermedad (Tabla 2). La mayoría de los pacientes con TVP proximal tienen TEP asociada (sintomática o asintomática). Los ensayos clínicos de tratamiento anticoagulante han ofrecido resultados similares para los pacientes con TVP aislada, TVP y TEP asociada, o TEP aislada. Además, la tasa de recurrencia tromboembólica es similar para la TVP y la TEP. Sin embargo, hay algunas diferencias importantes entre la TVP y la TEP que deben ser tenidas en cuenta en la fase aguda de tratamiento. En primer lugar, la mortalidad precoz (bien por el episodio inicial o por recurrencia tromboembólica) es mucho mayor en los pacientes con TEP que en los pacientes con TVP. Este hecho podría hacer necesario un tratamiento más agresivo para la TEP (tratamiento trombolítico o anticoagulación más intensa) que para la TVP. En segundo lugar, las recurrencias tromboembólicas después de la TEP lo son en forma de TEP en el 60% de las ocasiones, comparado con el 20% en los pacientes con TVP. Tercero, las secuelas a largo plazo de la TEP son de tipo cardiorrespiratorio (en relación con la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) mientras que en la TVP son las correspondientes al síndrome posttrombótico.

El riesgo hemorrágico debe ser considerado siempre antes de indicar un tratamiento anticoagulante o fibrinolítico. Se ha derivado y validado una escala clínica que cuantifica el riesgo hemorrágico en pacientes ambulatorios que reciben tratamiento con HBPM seguido de dicumarínicos. Esta escala discrimina entre pacientes de bajo (ninguna complicación hemorrágica) y moderado riesgo (4.3 hemorragias mayores/100pacientes-año) (Tabla 3).

TABLA 2. Similitudes y diferencias entre TVP y TEP.

	TVP	TEP
Incidencia de TVP/TEP asintomática	50%	50%
Respuesta a tratamiento anticoagulante*	Similar	Similar
Incidencia de recurrencia tromboembólica	3%	3%
Mortalidad precoz	6%**	12%**
Recurrencia en forma de TEP	20%	60%
Recurrencia en forma de TVP	80%	40%
Complicaciones tardías	SPT	HAPTC

Abreviaturas: TVP, trombosis venosa profunda; TEP, tromboembolia de pulmón; SPT, síndrome posttrombótico; HAPTC, hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica.

*En ensayos clínicos.

**Durante los 3 primeros meses.

TABLA 3. Escala de riesgo hemorrágico

Variable	Puntos
Edad > 65 años	1
Antecedente hemorragia digestiva	1
Antecedentes de ACVA	1
Una o más de: Hematocrito < 30% Creatinina > 1.5 mg/dL Diabetes mellitus IAM reciente	1

Abreviaturas: ACVA, accidente cerebrovascular agudo; IAM, infarto agudo de miocardio.

Estratificación de riesgo: 0 puntos, riesgo bajo; 1-2 puntos, riesgo moderado; \geq 3 puntos, riesgo alto.

ANTICOAGULACIÓN CON HNF, HBPM O FONDAPARINUX

Durante décadas la HNF ha sido el fármaco de elección en la TEP. Ejerce su acción anticoagulante uniéndose y potenciando a la antitrombina en la inactivación de una serie de factores de coagulación activados, principalmente la trombina (IIa). Habitualmente se utiliza por vía intravenosa en infusión continua, pero también es eficaz y segura por vía subcutánea. Requiere monitorización mediante el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), que debe ser 1.5 a 2.5 veces el control. Para ello, se emplea un ritmo de infusión inicial de 18 U/Kg/h. Además de la infusión continua, se suele administrar un bolo de 80 U/Kg para conseguir un efecto anticoagulante más rápido (Tabla 4). En pacientes que son tratados con dosis inferiores y no alcanzan un TTPA terapéutico durante los primeros días de tratamiento, aumenta el riesgo de recurrencia tromboembólica. No se conoce si hay una relación entre niveles de TTPA infraterapéuticos y recurrencias en pacientes que son tratados inicialmente con las dosis recomendadas.

Las HBPM proceden del fraccionamiento de la HNF por métodos químicos o enzimáticos. Poseen una elevada acción antiXa (superior a la de la HNF). La mayoría de los estudios sugieren que la HBPM y la HNF son equivalentes en términos de eficacia (recurrencias tromboembólicas) y seguridad (sangrados mayores) para el tratamiento de la fase aguda de la ETEV.

La administración de la HBPM una o dos veces al día es igual de eficaz y segura para el tratamiento de la ETEV. Comparaciones indirectas entre estudios avalan la eficacia de las distintas HBPM para el tratamiento agudo de la ETEV (Tabla 5).

TABLA 4. Ajuste de la HNF en función del TTPA.

TTPA Segundos (cociente)	Cambio de dosis	Otras medidas
< 35 (< 1.2)	+ 4	Bolo de 80 U/Kg
35-45 (1.2-1.5)	+ 2	Bolo de 40 U/Kg
46-70 (1.5-2.3)	0	Sin cambio
71-90 (2.3-3.0)	- 2	Sin cambio
> 90 (> 3.0)	- 3	Detener la infusión 1 h

Abreviaturas: HNF, heparina no fraccionada; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada.

TABLA 5. Pautas de tratamiento de la ETEV con HBPM y fondaparinux.

Fármaco	Dosis	Intervalo
Dalteparina	100 U/Kg	Cada 12 horas
	200 U/Kg	Cada 24 horas
Enoxaparina	1.0 mg/Kg	Cada 12 horas
	1.5 mg/Kg	Cada 24 horas
Nadroparina	85.5 U/Kg	Cada 12 horas
	171 U/Kg	Cada 24 horas
Tinzaparina	175 U/Kg	Cada 24 horas
Bemiparina	115 U/Kg	Cada 24 horas
Fondaparinux	5.0 mg (< 50 kg)	Cada 24 horas
	7.5 mg (50-100Kg)	
	10 mg (> 100 Kg)	

Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; HBPM, heparina de bajo peso molecular.

El fondaparinux es un pentasacárido sintético que inhibe de forma selectiva el factor Xa sin inactivar la trombina. El programa Matisse evaluó su eficacia y seguridad para el tratamiento de la fase aguda de la TVP y la TEP. Comparado con la HBPM no se objetivaron diferencias en la tasa de recurrencia tromboembólica (3.9% vs 4.1%), sangrados mayores (1.1% vs 1.2%) o mortalidad en los 3 primeros meses de seguimiento. Una ventaja potencial de este fármaco es que no se asocia a trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (Tabla 5).

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Las complicaciones más frecuentes del tratamiento anticoagulante incluyen los sangrados y la TIH. Con el tratamiento con dicumarínicos con un INR entre 2 y 3, la incidencia de sangrado mayor es de 2-4% al año. La incidencia de TIH es de un 0.6 a 30% en los pacientes que reciben heparina. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de esta complicación han disminuido la morbilidad y mortalidad al 6 y 0%, respectivamente. La TIH suele comenzar entre los días 3 y 14 después de la administración de la heparina. La incidencia de este síndrome es mucho menor con la HBPM que con la HNF. Se debe sospechar el diagnóstico en pacientes que experimentan caídas del 50% del recuento plaquetario, o cuando el recuento plaquetario es menor de 100,000/mm³ durante el tratamiento con heparina. La heparina se debe suspender inmediatamente y los dicumarínicos están contraindicados. El inhibidor directo de la trombina hirudina y el argatrobán son los tratamientos de elección, puesto que no presentan reactividad cruzada con los anticuerpos de la heparina (Tabla 6).

INICIO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL

Los estudios que han demostrado que el tratamiento con heparina durante 5 días (en lugar de 10) es una práctica eficaz y segura también comprobaron que los anticoagulantes orales podían ser iniciados el primer día de anticoagulación, sin perder eficacia. Dos ensayos clínicos realizados con warfarina demuestran que: 1) se deben evitar dosis de carga (que pueden

TABLA 6. Fármacos para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina.

Fármaco	Dosis	Eliminación	Monitorización
Lepirudina	Bolo 0.4 mg/kg Perfusión 0.15mg/Kg/h	Renal	TTPA (ajustar a 1,5-2,5)
Argatrobán	2 mcg/Kg/min (máximo 10mcg/Kg/min)	Hepática	TTPA (ajustar a 1,5-3)

Abreviaturas: TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada.

producir hemorragias) sin que ello implique un retraso a la hora de alcanzar niveles terapéuticos de INR; 2) comenzar los antagonistas de la vitamina K a dosis más bajas evita caídas excesivas de los niveles de proteína C (lo que induciría teóricamente un estado de hipercoagulabilidad).

TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Trombosis venosa profunda

Algunos ensayos clínicos y registros de pacientes apoyan la eficacia de la trombolisis en determinados pacientes con TVP. Es posible que la lisis del coágulo y el alivio de la obstrucción venosa reduzcan el riesgo de recurrencia tromboembólica. Los pacientes con trombosis iliofemoral extensa son los que tienen más riesgo de enfermedad posttrombótica. El 75% tienen edema doloroso de la extremidad afectada y el 40% insuficiencia venosa cuando son tratados con anticoagulación convencional. Por tanto, se recomienda la trombolisis dirigida por catéter en pacientes con TVP proximal extensa, con menos de 7 días de duración de los síntomas, buen estado clínico y una esperanza de vida superior a un año. En los casos en los que no haya experiencia con esta técnica, estos pacientes se pueden beneficiar de trombolisis sistémica.

Tromboembolia de pulmón

El tratamiento trombolítico acelera la lisis del coágulo cuando se compara con el tratamiento con HNF, aunque no hay diferencias en la trombolisis residual después de 5 a 7 días (Tablas 7, 8). El análisis de un subgrupo de pacientes del ensayo UPET, que comparó uroquinasa seguida de heparina o heparina solamente, demostró que el tratamiento fibrinolítico disminuye la mortalidad en pacientes con shock secundaria a TEP masiva. En función de estos hallazgos, y en ausencia de riesgo de sangrado alto, el tratamiento trombolítico está indicado en pacientes con TEP aguda sintomática e inestabilidad hemodinámica. Este grupo de pacientes supone habitualmente el 5% de las TEP. Aunque la inestabilidad hemodinámica es poco frecuente, hasta la mitad de los pacientes con TEP sin inestabilidad hemodinámica tienen signos clínicos o ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho. Aunque no se recomienda rutinariamente, la decisión de utilizar tratamiento trombolítico en este grupo de pacientes dependerá de su riesgo de sangrado y de la gravedad del cuadro clínico.

El tratamiento trombolítico administrado durante dos horas es más eficaz y seguro que las pautas de 12 a 24 horas. Con esta pauta corta de administración, la estreptoquinasa y el rTPA son igual de eficaces. Se debe

TABLA 7. Tratamientos trombolíticos para la TEP aguda sintomática.

Fármaco	Dosis
Estreptoquinasa	250,000 U en 30 minutos, seguido de 100,000 U/h en 12-24 h 1.5 millones U en 2 h
Uroquinasa	4,400 U/Kg en 10 minutos, seguido de 4,400 U/Kg/h en 12-24 h
rTPA	100 mg en 2 h

Abreviaturas: rTPA, activador tisular del plasminógeno recombinante.

TABLA 8. Contraindicaciones para el tratamiento trombolítico.

Contraindicaciones absolutas
Ictus hemorrágico
Ictus isquémico en los 6 meses previos
Enfermedad del SNC (incluyendo neoplasia)
Cirugía o traumatismo craneal en las 3 semanas previas
Sangrado gastrointestinal en el mes previo
Sangrado activo
Contraindicaciones relativas
TIA en los 6 meses previos
TAO
Embarazo o primera semana del puerperio
Accesos venosos no compresibles
RCP
Hipertensión refractaria (TAS > 180 mm Hg)
Enfermedad hepática avanzada
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; TIA, accidente isquémico transitorio; TAO, tratamiento anticoagulante oral; RCP, reanimación cardiopulmonar; TAS, tensión arterial sistólica.

administrar por una vía periférica. La administración a través de un catéter central no es más eficaz y aumenta el riesgo de sangrado en el punto de inserción del acceso venoso.

FILTROS DE VENA CAVA

Los filtros de vena cava están indicados en pacientes con TEP o TVP proximal y contraindicación para la anticoagulación. Aunque también se ha sugerido su uso junto a la anticoagulación convencional para los trombos flotantes, no hay evidencias al respecto. Decousus y colaboradores publicaron un ensayo clínico que evaluó la utilidad de los filtros de vena cava (como complemento a la anticoagulación convencional) en pacientes con TVP proximal y alto riesgo de TEP. Los filtros redujeron la frecuencia de TEP durante los primeros 12 días de tratamiento, y se detectó una tendencia a un menor número de episodios mortales. A los dos años no hubo diferencias

entre los dos grupos, debido a un incremento de la frecuencia de TVP en el grupo tratado con filtros.

Aunque los filtros incrementaron el riesgo de TVP recurrente a largo plazo, este ensayo sugiere que su utilización disminuye la frecuencia en que la TVP progresa a TEP sintomática (cociente TEP/TVP: 6/37 versus 12/21) y reduce la proporción de TEP mortales (1/6 versus 5/12). De forma indirecta, estos hallazgos apoyan el uso de los filtros de vena cava en pacientes en los que la anticoagulación está contraindicada en la fase aguda.

OTROS TRATAMIENTOS

La trombectomía puede ser realizada quirúrgicamente o por vía percutánea. En general estos procedimientos se reservan para pacientes con TEP masiva en los que el tratamiento fibrinolítico está contraindicado o ha fracasado. En centros con experiencia, la fragmentación mecánica del trombo se realiza junto con la fibrinólisis local o sistémica.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los pacientes con TEP aguda sintomática deben recibir oxígeno suplementario para conseguir saturaciones mayores del 92%. La oxigenoterapia, especialmente en pacientes con sobrecarga de cavidades derechas, actúa como vasodilatador y puede contribuir a la disminución de la presión en las arterias pulmonares.

El dolor torácico pleurítico es un síntoma frecuente en los pacientes con TEP. Se puede aliviar en la mayoría de las ocasiones con la administración de antiinflamatorios no esteroideos en un plazo no mayor de 24 a 48 horas. La administración de estos fármacos no aumenta el riesgo de sangrado en la fase aguda de la TEP.

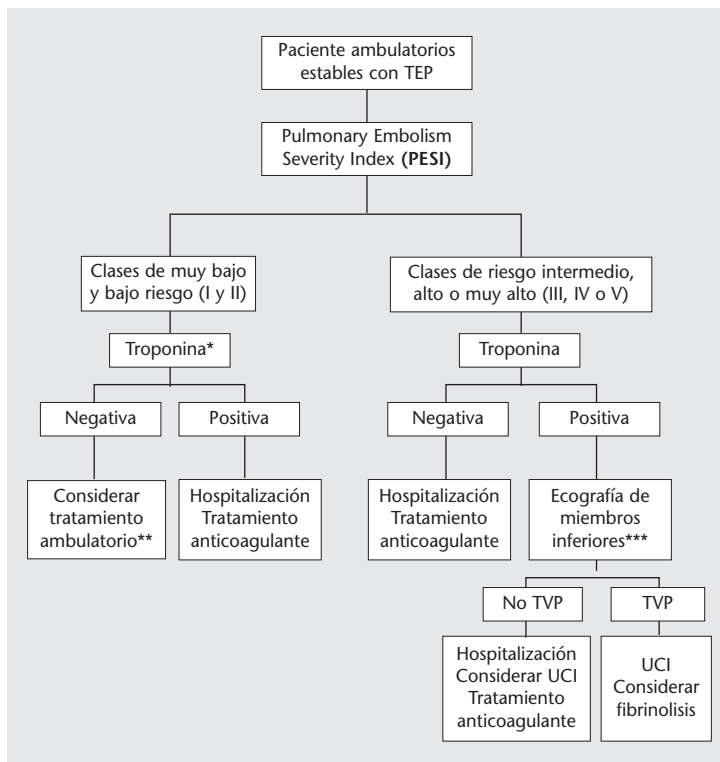
La administración de fluidos (< 500cc) puede ser beneficiosa para aumentar el gasto en pacientes con TEP, bajo gasto y presiones sistémicas mantenidas. La dopamina y/o dobutamina se pueden emplear en pacientes con bajo gasto y presiones sistémicas mantenidas. Para pacientes hipotensos con TEP, la adrenalina combina los efectos beneficiosos de la noradrenalina y la dobutamina, sin producir la vasodilatación sistémica de la última.

ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

Todos los especialistas implicados en el manejo de los pacientes con TEP deberían conocer los métodos de estratificación de riesgo para estos pacientes. La estratificación pronóstica de los pacientes estables con TEP aguda sintomática tiene implicaciones importantes para su manejo y puede contribuir a mejorar el pronóstico de la enfermedad (Figura 3; Tablas 9, 10).

DEAMBULACIÓN PRECOZ

Varios ensayos clínicos y estudios observacionales sugieren que la deambulación precoz de los pacientes con TVP acelera la desaparición del dolor y la tumefacción de la extremidad afecta, sin diferencias en la incidencia de TEP sintomático o asintomático a los 10 días de seguimiento. En los pacientes con TEP aguda sintomática no hay estudios de calidad suficiente que permitan hacer recomendaciones firmes.



* No se ha estudiado la utilidad de combinar la escala PESI y la troponina para seleccionar pacientes de bajo riesgo subsidiarios de tratamiento ambulatorio

** La seguridad del tratamiento ambulatorio de estos pacientes se debería evaluar en un ensayo clínico

*** No se ha estudiado la utilidad de combinar la troponina y la ecografía de miembros inferiores para seleccionar pacientes de alto riesgo subsidiarios de fibrinolisis

**** La utilidad del tratamiento fibrinolítico en este grupo de pacientes se debería evaluar en un ensayo clínico

FIGURA 3. Algoritmo pronóstico y terapéutico para pacientes ambulatorios estables hemodinámicamente con diagnóstico de TEP aguda sintomática.

TRATAMIENTO AMBULATORIO

No hay estudios que hayan comparado el tratamiento hospitalario y el tratamiento ambulatorio de los pacientes con ETEV usando el mismo tratamiento anticoagulante. Sin embargo, el tratamiento ambulatorio de pacientes con TVP proximal es igual de eficaz que el tratamiento hospitalario con HNF. Dos estudios observacionales, ambos en Canadá, han demostrado que más del 80% de los pacientes ambulatorios diagnosticados de TVP pueden ser tratados en su domicilio. No se han publicado ensayos clínicos que hayan aleatorizado a pacientes con TEP aguda sintomática a tratamiento

TABLA 9. Herramientas para la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP.

Marcadores clínicos	Shock Hipotensión* PESI
Marcadores de disfunción del VD	Dilatación del VD, hipoquinesia o sobrecarga de presión en la ETT Dilatación del VD en angioTC Elevación de BNP
Marcadores de daño miocárdico	Elevación de troponina I ó T

Abreviaturas: TEP, tromboembolia de pulmón; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; VD, ventrículo derecho; ETT, ecocardiografía transtorácica; BNP, péptido natriurético atrial.

* Definida como tensión arterial sistólica < 90 mm Hg o caídas de 40 mm Hg no debidas a arritmias, hipovolemia o sepsis.

TABLA 10. Pulmonary Embolism Severity Index (PESI).

Variable	Puntos
Edad	1/año
Sexo varón	310
Cáncer	30
ICC	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
FC \geq 110/min	20
TAS < 100 mm Hg	30
FR \geq 30/min	20
T ^o < 36°C	20
Estado mental alterado	60
Saturación O ₂ < 90%	20

Abreviaturas: ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; FC, frecuencia cardiaca; FR, frecuencia respiratoria; T^o, temperatura.

Estratificación de riesgo: < 65 puntos, clase I (riesgo muy bajo); 66-85 puntos, clase II (riesgo bajo); 86-105 puntos, clase III (riesgo intermedio); 106-125, clase IV (riesgo alto); > 125 puntos, clase V (riesgo muy alto).

hospitalario o domiciliario. La posibilidad de tratar a un grupo sustancial de pacientes con TEP en el domicilio es apoyada por tres estudios observacionales en los que 158 pacientes (35% del total) fueron tratados de forma ambulatoria. Hasta la publicación del ensayo clínico español (Remedios Otero, comunicación personal) y del ensayo OTPE, no se puede recomendar de forma rutinaria el tratamiento ambulatorio de la TEP aguda sintomática.

TRATAMIENTO DE LA ETEV EN SITUACIONES ESPECIALES

Insuficiencia renal

En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min se recomienda el uso de HNF. Si se utiliza HBPM, se recomienda disminuir la dosis a 1 mg/Kg/24 h y monitorizar la actividad anti-Xa para el ajuste de dosis. El fondaparinux no debe ser utilizado en estos pacientes

Obesidad mórbida

Los pacientes obesos pueden ser tratados con HNF, HBPM o fondaparinux a dosis ajustadas al peso del paciente. Si se utiliza enoxaparina se prefiere la administración dos veces al día.

Cáncer

Los pacientes con cáncer deben ser tratados con HBPM, tanto en la fase inicial como a largo plazo.

Recurrencias en pacientes correctamente anticoagulados con antivitaminas K

Aunque no hay evidencia al respecto, recomendamos tratamiento indefinido con HBPM, con o sin la colocación de un filtro de vena cava inferior.

Embarazo

Para el tratamiento de la ETEV durante el embarazo se recomienda el empleo de HBPM o HNF. La HBPM es la opción preferida para la mayoría de las pacientes por su mejor biodisponibilidad, mayor vida media, respuesta más predecible y mejor perfil de seguridad en términos de osteoporosis y TIH. Además, la HBPM no requiere controles con el TTPA. La necesidad de monitorización de la HBPM (actividad anti-Xa) durante el embarazo no está aclarada y no se pueden hacer recomendaciones definitivas al respecto.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

La duración del tratamiento anticoagulante dependerá de la presencia o ausencia de factor de riesgo desencadenante y del riesgo de sangrado del paciente. Se consideran también otros factores como la presencia de TVP residual o los niveles de dímero D al suspender el tratamiento (Tabla 11).

TABLA 11. Duración del tratamiento de la ETEV.

Característica clínica	Duración del tratamiento
Primer episodio de ETE	
• Factor de riesgo transitorio	3 meses o hasta desaparición del factor de riesgo
• Factores de riesgo permanente	Anticoagulación permanente
• Idiopática	Mínimo 3 meses Considerar prolongación o permanente (en pacientes con bajo riesgo de sangrado) si alguno de los siguientes: Varón Dímero D elevado tras suspender ACO TVP residual
Dos o más episodios de ETEV idiopática	Permanente (particularmente si 2 episodios de TEP o de TVP ipsilateral)

Abreviaturas: ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; ACO, anticoagulación oral; TVP, trombosis venosa profunda; TEP, tromboembolia de pulmón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kearon Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454-545.
2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
3. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2317-2321.
4. Quinlan DJ, MCQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-183.
5. The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-1702.
6. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-1150.
7. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
8. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043-1050.
9. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-1045.
10. Jiménez D, Yusen RD. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 414-421.
11. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-1577.

28. Hipertensión arterial pulmonar

M. B. Arnalich Jiménez, J. P. Rodríguez Gallego,
C. Almonacid Sánchez, J. L. Izquierdo Alonso

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se caracteriza por un remodelado progresivo de las arterias pulmonares de pequeño tamaño, lo que produce un aumento de resistencias vasculares que conduce a un fallo del ventrículo derecho y a la muerte del paciente. La supervivencia media desde que el paciente es diagnosticado es inferior a 3 años, si bien en los últimos años han aparecido nuevos tratamientos que han mejorado la calidad de vida, pero con discretos logros en el aumento de supervivencia.

CONCEPTO

La hipertensión pulmonar (HP) se define como la existencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo o más de 30 mmHg durante el ejercicio¹.

CLASIFICACIÓN

Una vez realizado el diagnóstico de HP intentaremos clasificarla basada fundamentalmente en datos clínicos. El objetivo será individualizar diferentes categorías con mecanismos fisiopatológicos similares en un intento de estandarizar el diagnóstico y el tratamiento. La clasificación utilizada hasta ahora ha sido la propuesta en Venecia de 2003 en el 3º Congreso Mundial sobre HP. Recientemente, en Febrero de 2008, se ha celebrado en Dana Point (California) (Tabla 1), el IV Simposio Internacional en HP, diferenciando dentro del grupo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) la enfermedad venooclusiva (EVOP) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP), ya que el tratamiento de éstas difieren de la del resto del grupo (tabla 1)^{2,3}.

TABLA 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar. (adaptada del IV Simposio Internacional Dana Point 2008)³

1. Hipertensión arterial pulmonar:

- Idiopática.
 - Hereditaria:
 - BMPR2
 - ALK-1
 - Desconocida
 - Inducida por fármacos o tóxicos.
 - Asociada a :
 - Enfermedades del tejido conectivo (ETC).
 - Infección por VIH.
 - Hipertensión portal
 - Cortocircuito sistémico-pulmonar
 - Esquistosomiasis.
 - Anemia hemolítica crónica
 - Hipertensión pulmonar persistente del Recién Nacido.
-

1. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomas capilares pulmonares.

2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda.

- Disfunción sistólica.
 - Disfunción diastólica
 - Valvulopatía.
-

3. Hipertensión asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia

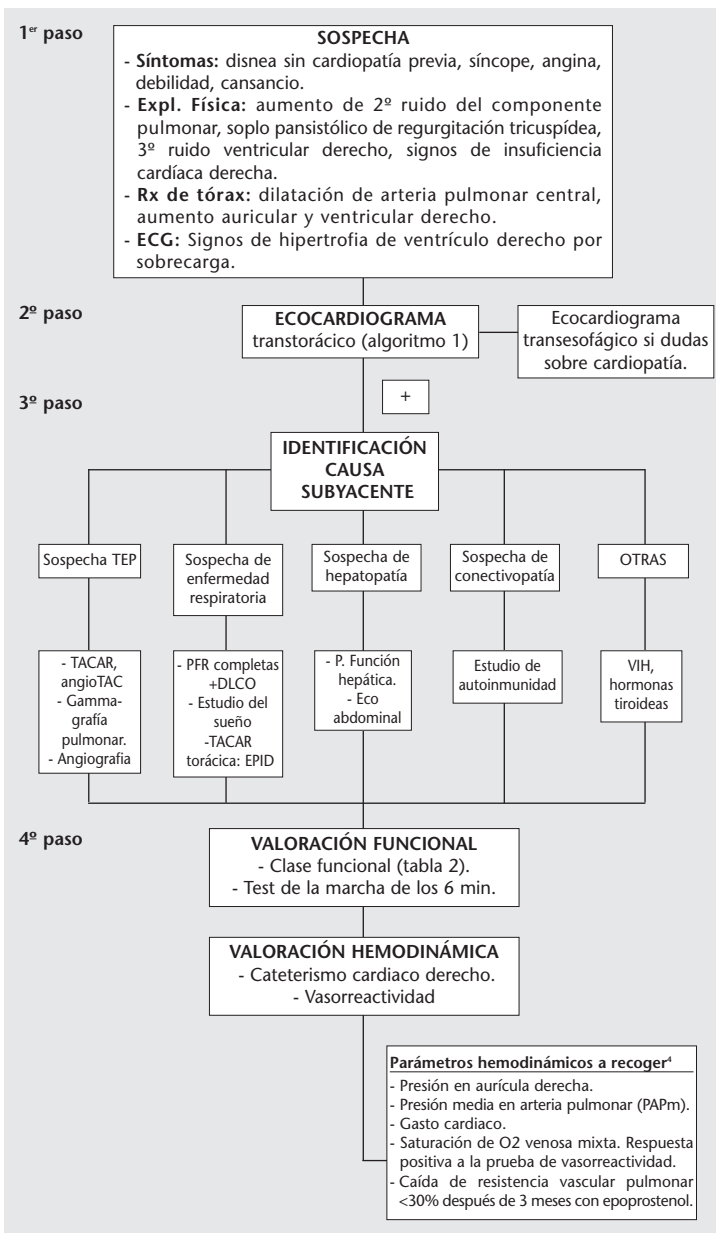
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - Neuropatías intersticiales.
 - Otras neuropatías.
 - Trastornos respiratorios del sueño.
 - Exposición crónica a grandes altitudes.
 - Anomalías del desarrollo.
-

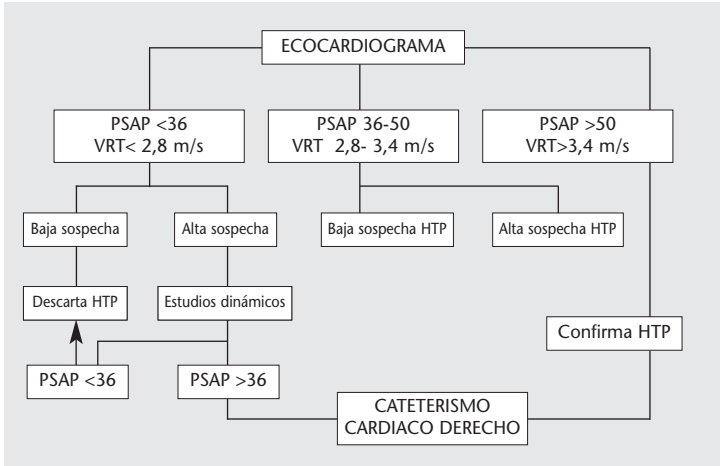
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

5. Hipertensión pulmonar de mecanismo incierto o multifactorial.

- Trastornos hematológicos (trastornos mieloproliferativos, esplenectomía).
 - Trastornos sistémicos (vasculitis , sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis)
 - Trastornos metabólicos (enfermedad por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas).
 - Cardiopatías congénitas (distintas de cortocircuito sistémico-pulmonar).
 - Otras (obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica/diálisis, otras)
-

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA:



ALGORITMO 1. Ecocardiograma transtorácico: detección HP (segundo paso):**Parámetros ecocardiográficos que deben recogerse⁴ :****1. Cribado y detección:**

- Dimensiones y función de AD y VD.
- Dimensiones y función de VI.
- Presencia de anomalías valvulares (grado y gravedad de la insuficiencia tricuspídea y gravedad).
- Características de llenado de VI (función diastólica de VI).
- Estimación de PSAP.
- Dimensiones de vena cava inferior.
- Presencia y tamaño de derrame pericárdico.

2. Evaluación específica de categoría y tipo de hipertensión pulmonar.

- Índice de excentricidad de VI.
- Índice de Tei del VD: parámetro ecocardiográfico que mide función sistólica y diastólica ventricular.

TABLA 2. Valoración funcional (cuarto paso):**CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL DE LA NYHA/WHO de los pacientes con HTP⁵.**

CLASE I:	Pacientes con HTP sin limitación de la actividad física. La actividad física normal no causa aumento de disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
CLASE II:	Pacientes con HTP con limitación leve de la actividad física. No malestar en reposo, pero la actividad física normal provoca aumento de disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
CLASE III:	Pacientes con HTP con marcada limitación de la actividad física. No malestar en reposo, pero la mínima actividad física provoca aumento de disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
CLASE IV:	Pacientes con HTP incapaces de desarrollar cualquier actividad física por síntomas y que pueden presentar signos de insuficiencia ventricular derecha en reposo.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Medidas generales:

Basadas en la opinión de expertos (nivel de evidencia C)¹.

TABLA 3. Recomendaciones de la Separ y otras sociedades:

• Actividad física	- Adecuada a su situación funcional. - Se desaconseja actividad física intensa que provoque sintomatología.
• Viajes/altitud:	- Se recomienda evitar grados leves de hipoxia hipobárica (altitudes entre 1.500 y 2.000 m). - Considerar utilización de oxígeno suplementario en los pacientes con HAP.
• Prevención de infecciones	- Vacunación contra la gripe y antineumocócica.
• Embarazo:	- La enfermedad vascular pulmonar severa conlleva una mortalidad materna del 30-50% .
• Anticonceptivos:	- Se cuestiona su seguridad por su posible efecto pro-trombótico. - Algunos expertos recomiendan el uso de anticonceptivos libres de estrógenos, la esterilización quirúrgica o los anticonceptivos de barrera.
• Terapia hormonal sustitutiva posmenopáusica	- No está claro si el uso de terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas con HAP es recomendable.
• Niveles de hemoglobina	- Los pacientes con HAP son muy sensibles a los descensos en las concentraciones de hemoglobina. Cualquier tipo de anemia leve debe ser tratado sin tardanza.

Tratamiento farmacológico:

*Tratamiento general*² (tabla 4):

TABLA 4.

• ANTICOAGULACIÓN ORAL: basado en la existencia de trombosis en la microvasculatura pulmonar y el alto riesgo de eventos tromboembólicos.	Nivel de evidencia C ²
• DIURÉTICOS: en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha	Nivel de evidencia C ² .
• OXÍGENO: para mantener saturación de Oxígeno mayor del 90%.	Nivel de evidencia C ² .
• DIGOXINA iv: para frenar la respuesta ventricular en pacientes con fibrilación auricular.	- Basada en la depresión de la contractilidad del miocardio que parecen ser uno de los mecanismos en la progresión a fallo cardiaco derecho. - No hay evidencia científica en cuanto a su utilización en la insuficiencia cardiaca derecha.
• LA DOBUTAMINA iv es utilizada en centros especializados, en casos de HAP avanzada para la sintomatología en el caso de insuficiencia izquierda avanzada.	Nivel de evidencia C en ambos casos ² .

TABLA 4. (continuación)

<ul style="list-style-type: none"> • BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO (BCC): nifedipino y el diltiazem. • MONOTERAPIA: indicada con BCC en aquellos que mantengan una respuesta vasorreactiva positiva a largo plazo. Tan solo un pequeño porcentaje de pacientes con HAP, se benefician del uso de los BCC: 10-15% de los pacientes con HAPI, y sólo la mitad mantendrá a largo plazo una respuesta clínica y hemodinámica positiva al tratamiento con BCC. En HAP asociada con la enfermedad tejido conectivo (ETC) o con la enfermedad cardíaca congénita está menos clara la utilidad del test de vasorreactividad, pero de ser positivo iniciaremos el tratamiento con gran precaución. 	<p>Nivel de evidencia C².</p> <p>Dosis: en la HAPI han demostrado ser eficaces dosis relativamente elevadas, hasta 120-240 mg/día de nifedipino y 240-720 mg/día de diltiazem⁷⁹. Iniciaremos con dosis reducidas (30 mg de nifedipino de liberación lenta 2 veces al día o 60 mg de diltiazem 3 veces al día) y aumentaremos progresivamente en las semanas siguientes.</p> <p>Efectos 2º: el más frecuente es la hipotensión sistémica y el edema periférico de las extremidades inferiores. No hay evidencia de eficacia con otros fármacos del mismo grupo.</p>
--	--

Farmacos específicos:

Prostanoides: efecto vasodilatador y antiproliferativo. A continuación, exponemos una serie de recomendaciones actuales recogidas de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) junto con la Sociedad Española de Cardiología (SEC): tabla 5.

El epoprostenol es el único prostanoides del que disponemos datos de aumento de la supervivencia. En general, el epoprostenol es el fármaco de elección en CF III y IV de la NYHA en ausencia de respuesta adecuada a otros tratamientos pautados. El treprostinil subcutáneo y el Iloprost inhalado se recomiendan ya en CF III cuando no han resultado eficaces las terapias orales⁶.

Antagonistas de los receptores de la endotelina 1 (are): La endotelina 1 (ET-1), es un péptido caracterizado por su poder vasoconstrictor y mitógeno para el músculo liso. La ET-1 se une a 2 tipos de receptores, A (ETA) y B (ETB). Los receptores ETA se encuentran en las células musculares lisas, mientras que los receptores ETB se localizan tanto en las células endoteliales como en las células musculares lisas. La estimulación de los receptores endoteliales ETB promueve el aclaramiento de la ET-1, la activación del óxido nítrico (NO) y la producción de prostaciclina: tabla 6.

TABLA 5. Recomendaciones de uso de prostanoides (según documento de consenso elaborado por separ y la sec, febrero 2008)

	EPOPROSTENOL: (Flolan®)	TREPROSTINIL (Remodulin®)	ILOPROST (Ventavis®):	BEROPROST (eficacia terapéutica algo menor que anteriores)
VÍA	Intravenoso	Subcutáneo	Intravenosa y nebulizada	Único prostanoides oral
VIDA MEDIA	3-5 minutos, inactivado por ph de estómago	58-83 minutos.	Vida media algo más larga que epoprotenol.	35-40 minutos
DOSIS:	Inicio a 2 ng/kg/minuto y aumentar de 2 en 2 cada 10 minutos con monitorización de presión en arteria pulmonar y arterial sistémica.	Se inicia a 3-5 nm/Kg/min. Dosis media 12-22 ng/kg/min.	6 inh./día de 5 mcg cada una (1 inh./3 horas respetando 6 horas de sueño).	80 mcg 4 veces al día.
INDICADO ^(a)	CF III/IV: HAP: idiopática, familiar, fármacos o tóxicos.	CF III/IV: HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos.	CF III/IV: HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos.	Se requisen más estudios para concretar sus indicaciones
ACEPTABLE ^(b)	<ul style="list-style-type: none"> • CF III/IV: HAP ASOCIADA A VIH, cardiopatías congénitas • CF III/IV: HPTec no quirúrgica o con HP residual tras cirugía. • CF III/IV: Hipertensión portopulmonar en candidatos a trasplante hepático. 	<ul style="list-style-type: none"> • CF III: HAP asociada a VIH, cardiopatías congénitas • CF III: HPTec no quirúrgica o con HP residual tras cirugía. • CF III: Otros (e). • Cualquier HP en CF IV: Hipertensión portopulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> • CF III: HAP asociada a VIH, cardiopatías congénitas • CF III: HPTec no quirúrgica o con HP residual tras cirugía. • CF III: Otros (e). • Cualquier HP en CF IV: Hipertensión portopulmonar. 	
EXPERIMENTAL ^(c)				
NO RECOMENDADO ^(d)				
EF. 2 ^(e) :				
	HP Venoclusiva o Hemangiomas Capilar Pulmonar			
	Cualquier HP en clase funcional I-II: HP asociada a cardiopatía izquierda y HP asociada a enfermedades respiratorias.			
	Náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión, enrojecimiento facial, dolor torácico, ansiedad, disnea, dolor abdominal, mialgias, taquicardia.	Eritema y dolor en lugar de inserción del catéter.	Cefalea, hipotensión, enrojecimiento facial, dolor mandibular, náuseas, tromboopenia.	
	(a) Indicado: recomendaciones por guías clínicas. (b) Aceptable: aceptadas por expertos, no demostrada por ensayos clínicos pero con alguna evidencia en estudios sin grupo control. (c) Experimental: indicaciones no reconocidas ni validadas en la comunidad científica, por lo que deben considerarse experimentales. (d) No recomendado: indicaciones no reconocidas ni validadas. (e) Otros: HP asociada a anemia hemolítica, síndrome mieloproliferativo, esplenectomía, enfermedad de Gaucher, síndrome de Rendu-Osler. ETC: enfermedad del tejido conectivo. HPTec: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.			

TABLA 6. Recomendaciones en la indicación de los Antagonistas receptores endotelina⁵

	BOSENTÁN (Tracleer®):	SITAXSENTAN (Thelin®)	AMBRISENTÁN (Volibris®)
MECANISMO DE ACCIÓN	- Antagonista oral, dual y activo de los receptores de la endotelina tipo A (ETA) y tipo B (ETB).	- Antagonista selectivo y oralmente activo del receptor ETA	- Antagonista selectivo y oralmente activo del receptor ETA.
DOSIS	Dosis de 125 mg de bosentán 2 veces al día.	- Dosis: un comprimido de 100mg/ 24 horas. - Se ha aprobado recientemente para el tratamiento de la HAP con clase III.	- 5 mg /24 horas.
EFFECTOS 2º	- Toxicidad hepática (control mensual). - Teratógeno pudiendo además disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. - Edemas de las extremidades inferiores. - Atrofia testicular e infertilidad del varón (desaconsejado en varones en edad fértil)	- Toxicidad hepática en el 3%. - Inhibición de la enzima hepática CYP2C9 P450 que interacciona con el metabolismo de la warfarina, anticoagulante que no se utiliza en España.	Cefalea. Edemas maleolares. Retención de líquidos.
Indicado (a)	<i>C.F. III</i> HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos y cardiopatías congénitas	<i>C.F. III</i> HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos	<i>C.F. III</i> HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos
Aceptable (b)	<i>C.F. II</i> HAP: idiopática, familiar, ETC <i>C.F. III</i> HAP: HP en VIH HPTEC no quirúrgica o con HP residual tras cirugía Otros^e Cualquier HP en C.F. IV		
Experimental (c)	- HP venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar ¹ - Hipertensión portopulmonar Child A ó B. - HP desproporcionada (PAPm>40 mmHg) en fibrosis pulmonar. - HP refractaria secundaria a cardiopatía izda., viabilidad trasplante cardiaco		
No recomendado (d)	<i>Cualquier HP en C.F. I</i> - HP asociada a cardiopatía izda. - HP asociada a enfermedades respiratorias excepto fibrosis - Hipertensión portopulmonar Child C.	<i>Cualquier HP en C.F. I</i> HP asociada a cardiopatía izda. HP asociada a enfermedades respiratorias	

a. Indicado: recomendaciones por guías clínicas. **b. Aceptable:** aceptadas por expertos, no demostrada por ensayos clínicos pero con alguna evidencia en estudios sin grupo control. **c. Experimental:** indicaciones no reconocidas ni validadas en la comunidad científica, por lo que deben considerarse experimentales. **d. No recomendado:** indicaciones no reconocidas ni validadas. **e. Otros:** HP asociada a anemia hemolítica, síndrome mieloproliferativo, esplenectomía, enfermedad de Gaucher, síndrome de Rendu-Osler. ETC: enfermedad del tejido conectivo. HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.as por la comunidad científica que se consideran no apropiadas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IFDE-5)

SILDENAFILO: Potente y selectivo inhibidor de la GMP cíclica de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5) oralmente activo, que induce efectos de relajación y antiproliferación en las células musculares lisas vasculares.

TABLA 7. Inhibidores fosfodiesterasa-5^s

	Sildenafil
Indicado	C.F. III HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos
Aceptable	C.F. II HAP: idiopática, familiar, ETC C.F. III HAP: HP en VIH HPTEC no quirúrgica o con HP residual tras cirugía Otros (a) Cualquier HP en C.F. IV
Experimental	<ul style="list-style-type: none"> • HP venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar • Hipertensión portopulmonar • HP desproporcionada (PAPm>40 mmHg) en fibrosis pulmonar y EPOC • HP refractaria secundaria a cardiopatía izda., viabilidad trasplante cardiaco.
No recomendado	Cualquier HP en C.F. I • HP asociada a enfermedades respiratorias con PAPm<40 mmHg

a) HP asociada a anemia hemolítica, síndrome mieloproliferativo, esplenectomía, enfermedad de Gaucher, síndrome de Rendu-Osler.

Terapia combinada:

Consiste en la iniciación simultánea de 2 o más tratamientos. Actualmente no disponemos de evidencias suficientes sobre cuál es la mejor combinación (tabla 8).

El primer ensayo clínico con tratamiento combinado fue el estudio BRE-ATHE-2 que se realizó con pacientes en clase funcional III-IV. A las 16 semanas se observó un descenso medio de la resistencia vascular pulmonar en el grupo con tratamiento combinado con Bosentán y Epoprostenol frente al descenso del 22% en el grupo de solo epoprostenol (p0,08). Se observó cierta tendencia a mejorar otros parámetros hemodinámicas pero sin significación estadística. No hubo diferencias en el test de la marcha ni en la clase funcional⁶.

El estudio STEP fue el segundo ensayo clínico con tratamiento combinado realizado con Iloprost inhalado y Bosentán. Los pacientes del grupo combinado caminaron 26 metros más en la prueba de los 6 minutos (p<0,005). También hubo mejorías en la clase funcional, tiempo hasta el empeoramiento clínico y los parámetros hemodinámicos⁸.

TABLA 8. Terapia combinada

PROSTANOIDE MÁS IFD-5	<ul style="list-style-type: none"> • Clase I; nivel de evidencia A para la HAPI en clase funcional III de la NYHA • Clase I; nivel de evidencia A para la HAP asociada a esclerodermia sin fibrosis pulmonar significativa.
PROSTANOIDES MÁS ARE	<ul style="list-style-type: none"> • Bosentán más Epoprosteronol: estudio BREATHE-2. • Bosentán mas Illoprost: estudio STEP. • Bosentán mas Trepostinil inhalado: estudio TRIUMPH • Bosentán más Trepostinil oral: se está estudiando en muchos ensayos clínicos.
IFD-5 MAS ARE	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta ahora es el único tratamiento combinado oral disponible. Doble interacción: <ul style="list-style-type: none"> - El sildenafil incrementa los valores plasmáticos del bosentán por inhibir la actividad del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). - Bosentán induce CYP3A4, lo que da lugar a una reducción plasmática del sildenafil. • No se sabe con certeza la importancia clínica de la interacción, aunque la combinación es bien tolerada.

IFD-5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Sildenafil); PROSTANOIDE: Epoprosteronol; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina.

Procedimientos intervencionistas

Septostomía auricular con balón. Es una terapia paliativa y de puente para el trasplante pulmonar o como tratamiento único cuando no se dispone de otras opciones⁷. Está indicada en pacientes con clase funcional III y IV de la NYHA, con síncope recurrente y/o fallo del corazón derecho que no responden a los tratamientos médicos disponibles.

Trasplante de pulmón: nivel de evidencia C. Supervivencia a los 3 y 5 años tras el trasplante de pulmón y de pulmón-corazón es de aproximadamente el 55 y el 45%, respectivamente.

TABLA 9. Indicaciones de trasplante pulmonar⁴.

<ul style="list-style-type: none"> • <55-65 años. • Ausencia de afectación significativa de órganos en órganos extratorácicos. • En pacientes con tratamiento médico máximo (epoprosteronol iv): <ul style="list-style-type: none"> - Persistencia clase funcional III-IV - < 360 metros en el t. de la Marcha de 6 minutos. • Enfermedad rápidamente progresiva. • Índice cardiaco < 2 l m⁻¹ m⁻²
--

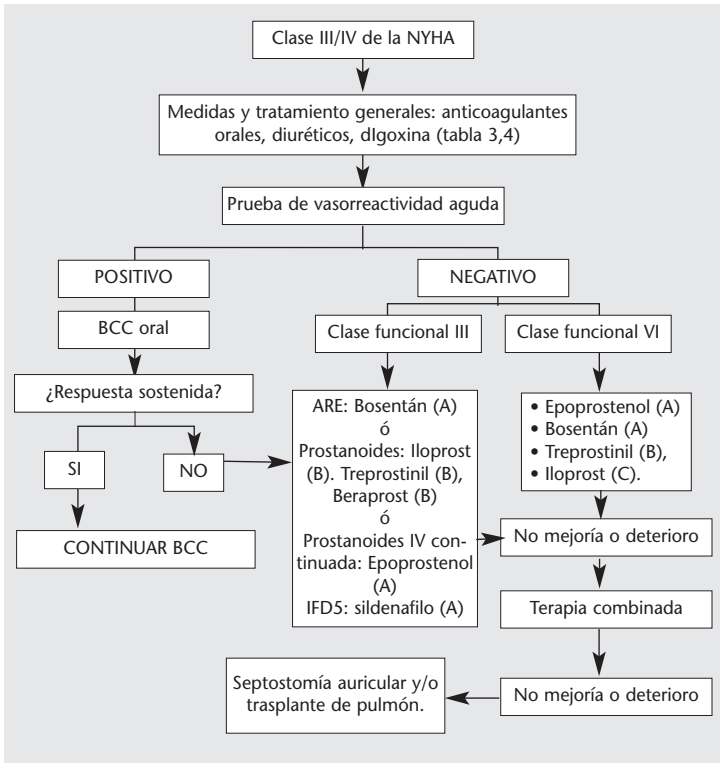
SEGUIMIENTO CLÍNICO⁴

Síntomas Exploración física, Test de la Marcha	→	Revisión primero cada 3 meses y luego cada 6 meses.
Rx de tórax, ECG, analítica	→	Cada 6 meses, excepto los ARE que deberán realizar control mensual de transaminasas.
Ecocardiograma trans- torácico.	→	Cada 6-12 meses
Estudio hemodinámico pulmonar	→	Según evolución. Repetir si deterioro o cambio terapéutico.
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	→	Cada 6-12 meses (en pacien- tes con clase funcional I-II o con distancia recorrida en 6 minutos > 450 m o 80% del valor de referencia)
Marcadores biológicos (péptido atrial natriuréc- tico)	→	No está establecida. Se reco- mienda su evaluación periódica cada 6 meses.

VALORACIÓN PRONÓSTICA⁴

	RIESGO DE EVOLUCIÓN	
	BAJO	ALTO
CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA	NO	SI
PROGRESIÓN	Estabilidad	Rápida
TEST DE LA MARCHA DE LOS 6 MINUTOS	>500 m	< 350 m
PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	Valor normal o cercano a la normalidad	Valor elevado
ECOCARDIOGRAMA	Disfunción leve de VD	Derrame pericárdico. Disfunción grave de VD.
HEMODINÁMICA PULMONAR	Disfunción leve de VD	PMAD >12 mmhg IC <2l min-1m-2 SvO2 <63%

PMAD: Presión media de la aurícula derecha. SvO2: saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada (arteria pulmonar). VD: ventrículo derecho. IC: índice cardíaco.

ALGORITMO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR⁵

BCC: bloqueadores de canales de Calcio. **IFD-5:** inhibidores de la fosfodiesterasa 5. **ARE:** antagonistas de los receptores de la endotelina. **NIVELES DE EVIDENCIA:** A, datos de ensayos clínicos. B: datos de un solo ensayo clínico aleatorizado o varios grandes estudios no aleatorizados. C, opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Nazzareno Galìè, Adam Torbicki, Robyn Barst, Philippe Dartevelle a, Sheila Haworth, Tim Higenbottam, Horst Olschewski, Andrew Peacock, Giuseppe Pietra, Lewis J Rubin y Gerald Simonneau. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Rev Esp Cardiol 2005; 58: 523 – 566.
2. Ancochea Bermúdez J.; García Pérez F.J. Introducción a la hipertensión arterial pulmonar. Tratado de Hipertensión Arterial Pulmonar. Ars Medica 2008.
3. 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension; 2008 Feb. 11-14; Dana Point (CA), E.E.U.U.
4. Barbera JA, Escribano P, Morales P y cols. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol 2008; 61: 87-89

Hipertension arterial pulmonar

5. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58: 523-66.
6. Roman Broto Antonio, Monforte Torres V. Tratamiento combinado de la hipertension arterial pulmonar. *Arch. Bronconeumol*. 2009; 45(1): 36-40.
7. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al.. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S73-80.

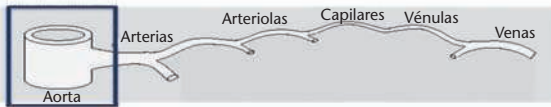
29. Vasculitis pulmonares

C. J. Carpio Segura, C. Llontop Guzmán,
C. Prados Sánchez, M^a T. Ramírez Prieto

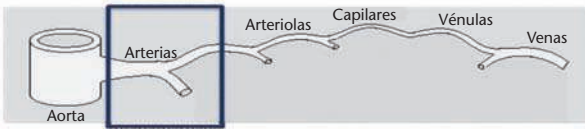
El término vasculitis engloba un número de entidades clínico-patológicas caracterizadas por inflamación y destrucción de la pared vascular. Estas pueden ser primarias o secundarias a otras patologías (infecciones, fármacos, neoplasias o conectivopatías)¹. El pulmón es un órgano afectado con frecuencia y la clínica y el tratamiento dependerán del tipo de vasculitis.

CLASIFICACIÓN

Los síndromes *vasculitis* se han clasificado de acuerdo al tamaño y al tipo de vaso sanguíneo que se afecta, así como a la presencia o ausencia de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (Figura 1). Las que se asocian a la presencia de ANCA son la granulomatosis de Wegener, la poliarteritis microscópica (PAM) y la vasculitis de Churg-Strauss².



Vasculitis de grandes vasos: Arteritis de la temporal, enfermedad de Takayasu



Vasculitis de medianos vasos: Poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki



Vasculitis de pequeños vasos: granulomatosis de Wegener, Churg-Strauss, Poliangeitis microscópica.

FIGURA 1.

PATOGENIA

Las vasculitis primarias son enfermedades de etiología desconocida y naturaleza inmune, asociadas a un evento desencadenante (infecciones, antígenos inhalados, alteraciones genéticas, fármacos). Asimismo, las del tipo ANCA (+) presentan un mecanismo patogénico de respuesta inmune a epítopes de proteínas granulares de neutrófilos, proteinasa 3 o mieloperoxidasa.

Se han descrito tres modelos patogénicos para explicar la causa de que la lesión sólo se produzca en determinados vasos sanguíneos³:

- La distribución del antígeno responsable.
- La capacidad de las células endoteliales para atraer células inflamatorias.
- La presencia de estructuras no endoteliales de la pared vascular que controlan el proceso inflamatorio.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia aumenta con la edad. En España se calcula que la incidencia anual 13,07 por millón de habitantes para la granulomatosis de Wegener, vasculitis de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa y PAM. En población asmática la incidencia anual de vasculitis de Churg-Strauss puede ser de 64 casos por millón².

TIPOS DE VASCULITIS

Granulomatosis de Wegener

Definición: es una vasculitis de vasos de pequeño y mediano tamaño, con inflamación granulomatosa del sistema respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis focal y segmentaria necrotizante⁴.

Anatomía patológica: se caracteriza por una afectación panmural necrotizante, con inflamación granulomatosa en las paredes de los vasos. En el riñón produce una glomerulonefritis focal y segmentaria¹.

Clínica: general: fiebre, anorexia, pérdida de peso, malestar general. *Vía aérea superior:* rinorrea persistente, secreción purulenta sanguinolenta nasal, úlceras nasales u orales. *Vía aérea inferior:* tos, hemoptisis, disnea y dolor pleurítico. *Riñón:* insuficiencia renal con glomerulonefritis rápidamente progresiva. *Otros órganos que se afectan:* piel, ojos, articulaciones, corazón, sistema nervioso central y periférico, aparato digestivo, mamas, tiroides.

Existe una forma ilimitada con afectación única del sistema respiratorio. Esto ocurre en un 25% de pacientes².

Diagnóstico:

Criterios de clasificación: la presencia de dos o más de los siguientes criterios²: (S: 88% E:92%)

- Inflamación oral o nasal
- Anormalidades en la radiografía de tórax (nódulos, infiltrados fijos, cavidades)
- Alteración de la orina (hematuria, cilindros hemáticos)

- Inflamación granulomatosa de una arteria o del área perivascular

La presencia de ANCA: los más frecuente son los PR, que son positivos en el 90% de los pacientes con granulomatosis de Wegener generalizada y en el 60% de los que presentan la forma localizada¹. Y puede ser necesaria la *Biopsia* de las lesiones nasofaríngeas, piel, riñón o pulmón (rentabilidad del 90%)².

Vasculitis de Churg-Strauss

Conocida con los nombres de vasculitis y granulomatosis alérgica. El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón seguido por la piel².

Definición: es una vasculitis de pequeño y mediano vaso con inflamación granulomatosa e infiltración eosinófila, eosinofilia y asma.

Anatomía patológica: se caracteriza por presentar vasculitis necrotizante de pequeño vaso (arterias, arteriolas, vénulas y venas), granulomas necrotizantes perivasculares e infiltración por eosinófilos de la pared vascular y del tejido circundante¹.

Clínica: presenta tres fases clínicas: fase de asma y atopia, fase de infiltración tisular por eosinófilos, y fase de vasculitis². Pueden ir en este orden o superponerse o mezclarse.

- *Asma:* Presente hasta en un 95% de pacientes. Frecuentemente necesita corticoides orales para su control.
- *Nariz y senos:* rinitis alérgica, sinusitis recurrentes, poliposis nasal.
- *Piel:* comprometida de manera característica en la fase vasculítica. Puede encontrarse púrpura palpable, rash macular papular, lesiones hemorrágicas y nódulos cutáneos.
- *Cardiaca:* Pericarditis, infarto miocárdico.
- *Neurológica:* neuropatía periférica, mononeuritis múltiple (comúnmente del nervio peroneo).

Diagnóstico:

Criterios clasificación: Presencia de 4 ó más.

- Asma
- Eosinofilia
- Mononeuropatía múltiple o polineuropatía.
- Infiltrados pulmonares migratorios.
- Alteración de senos paranasales
- Infiltración extravascular por eosinófilos en biopsia.

La presencia de ANCA: Hasta en un 60% son positivos, sobre todo p-ANCA¹.

Poliarteritis microscópica

Se piensa que está relacionada con la granulomatosis de Wegener. Es una vasculitis de pequeño vaso con afectación renal, cutánea, neurológica y pulmonar.

Clínicamente presenta una fase prodrómica de síntomas constitucionales que continua hacia la glomerulonefritis rápidamente progresiva y altera-

ciones pulmonares en un 30% de pacientes. La afectación pulmonar se caracteriza por la hemorragia alveolar difusa con anatomía patológica de capilaritis, sin la presencia de granulomas⁴. Se descubren p-ANCA en el 70% y en 15% c-ANCA.

TRATAMIENTO

El manejo de las vasculitis con afectación pulmonar se basa, en general, en terapia con corticoides e inmunosupresores. Se detalla las particularidades del tratamiento de las vasculitis que tienen frecuentemente afectación pulmonar.

Granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeitis microscópica

Ambas vasculitis están asociadas a ANCA y tienen similar características clínicas, diferenciándose en la presencia de granulomas en la GW; sin embargo, el tratamiento es superponible en ambas.

El tratamiento se puede dividir en dos fases, la primera de inducción de remisión y la segunda de mantenimiento⁵.

Inducción de remisión: requiere, generalmente, de esteroides y ciclofosfamida, hasta lograr la remisión, que se alcanza a los 3-6 meses. Entre los corticoides suele usarse *prednisona* a dosis es de 1 mg/kg/día vía oral (máximo 60 - 80 mg/día), durante 2-4 semanas. Si evolución es favorable la dosis se descende hasta llegar a 20 mg/día en 2 meses, manteniendo esta dosis durante 6-9 meses. En los casos más graves, como hemorragia alveolar o fracaso renal grave, se indica bolos de metilprednisolona 250 mg-1gr/día endovenosos durante tres días, seguidos de prednisona según la pauta previa.

En el caso de la ciclofosfamida se emplea 1.5 mg – 2 mg/día vía oral, o endovenosa 0.5 -1g/m² superficie corporal, mensual durante 3 -6 meses. Debido a la toxicidad hematológica, se debe monitorizar el recuento de células blancas para evitar la leucopenia grave, manteniendo los leucocitos > 3000/mm³ y los neutrófilos > 1500/mm³. La terapia endovenosa está asociada con menor toxicidad pero con mayor tasa de recaídas⁶. En casos graves se puede incrementar la dosis a 3-4 mg/kg/día vía oral ó 0,75g/m² endovenosa de dosis de choque, y luego terapia oral a las 2-4 semanas.

En pacientes con intolerancia a la ciclofosfamida y en los que presentan enfermedad limitada extra renal, se puede usar como terapia alternativa metrotexate 20-25 mg/sem vía oral, siendo igual de efectivo que ciclofosfamida en inducción de remisión pero con mayor tasa de recaídas⁷.

En algunos casos se usa plasmaféresis, cuando presentan de manera concurrente enfermedad anti membrana basal, hemorragia alveolar grave o fracaso renal grave (creatinina > 5,8 mg/dL o dependientes de diálisis). Se sugieren 7 - 10 terapias en 2 semanas. Si infección grave durante la terapia, se recomienda infusión de inmunoglobulina (100-400 mg/kg).

Terapia de mantenimiento: El objeto de esta fase es reducir el riesgo de recaídas, luego de obtener la remisión. Debido a la toxicidad de la ciclofosfamida, ésta se sustituye por otro inmunosupresor, como metrotexate y azatioprina. La duración de esta fase es 12-18 meses. El *metrotexate* se usa

siempre que la creatinina sea $< 2\text{mg/dL}$. Se indica una dosis inicial $0,3\text{ mg/kg/sem}$ (max. 15 mg), incrementando la dosis a $2,5\text{ mg}$ cada semana hasta un máximo de $20\text{-}25\text{mg/sem}$. Es recomendable asociar a esta pauta ácido fólico $1\text{-}2\text{ mg/día}$, para reducir la toxicidad potencial. La *azatioprina* es la más usada, a una dosis de 2 mg/kg/día (max 200mg). La dosis se puede disminuir a $1,5\text{ mg/kg/día}$ tras un año de tratamiento de inducción (Figura 2).

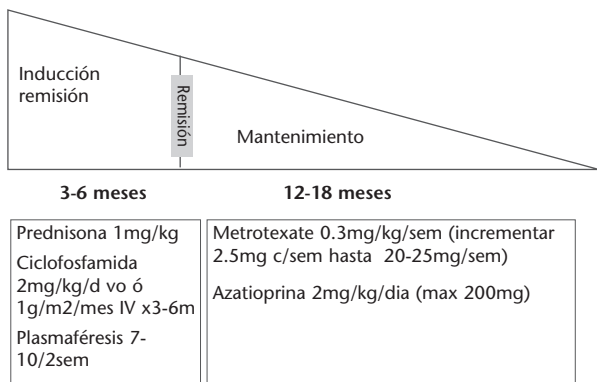


FIGURA 2.

Con el tratamiento, los títulos de ANCA suelen disminuir o negativizarse, aunque la persistencia de títulos elevados suele asociarse a recurrencia, aunque hasta en un $30\text{-}40\%$ de pacientes con ANCA elevado no tienen ningún otro dato de actividad. Por ello, no se recomienda basar el tratamiento en los resultados de los ANCA.

Vasculitis de Churg – Strauss

El tratamiento se basa en corticoides a las dosis indicadas durante $1\text{-}2$ meses con una reducción lenta durante 12 meses tras alcanzar la remisión y monitorización para detectar la recurrencia y la toxicidad del tratamiento. Los niveles persistentemente altos de ANCA no se correlacionan con actividad de la enfermedad pero sí con otra enfermedad subyacente.

En algunos casos de falta de respuesta con corticoide o en casos graves, son necesarios inmunosupresores, ciclofosfamida, azatioprina, e inmunoglobulina endovenosa. Los glucocorticoides inhalados pueden ser útiles en el manejo de la enfermedad de las vías respiratorias altas y bajas.

La plasmaféresis puede ser usada, ocasionalmente, pero no se ha demostrado el beneficio frente a la terapia con corticoides con o sin ciclofosfamida. Se está estudiando el uso de la terapia con anti-IgE (Omalizumab).

PRONÓSTICO

La evolución de las vasculitis sin tratamiento conlleva una alta tasa de mortalidad. La granulomatosis de Wegener (GW) tiene una mortalidad del 90% a los dos años y la vasculitis de Churg-Strauss (VCS) del 50% a los tres meses en la fase vasculítica. En la actualidad, la mortalidad se ha reducido y la supervivencia ha aumentado con un tratamiento adecuado al 80% a 5 años para ambas enfermedades. El pronóstico es peor si existe afectación pulmonar. La recurrencia es de alrededor de 50% y 25% para la GW y el VCS respectivamente. A pesar de todo, la morbilidad es elevada².

BIBLIOGRAFÍA

1. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129: 452-465.
2. Martín EP, Ramos SG, Sanchis AJ. *Medicina Respiratoria*. 2ª edición. Madrid: Aula Médica; 2006; 1045-1059
3. Weyand CM, Goronzy JJ. Multisystem interactions in the pathogenesis of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 3-11.
4. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 48-57.
5. Wung PK, Stone JH. Therapeutics of Wegener's granulomatosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2: 192-200
6. De Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018-2023.
7. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2461-2466.

30. Tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS)

R. del Pozo Rivas, M. D. Hisado Díaz,
M. J. Díaz de Atauri Rodríguez de los Ríos

INTRODUCCIÓN:

En los últimos años el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS) ha ido adquiriendo mayor grado de importancia tanto en la comunidad médica como en la práctica clínica, debido fundamentalmente a una prevalencia muy elevada, estimada en torno al 2-4% de la población adulta, a su asociación con deterioro de la calidad de vida, presencia de hipertensión arterial, desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, y aparición de accidentes de tráfico, domésticos y laborales, habiendo un tratamiento eficaz como es la aplicación de presión continua positiva sobre vía aérea superior (CPAP).

La prueba diagnóstica de elección del SAHS hoy en día es la polisomnografía convencional si bien debido a su elevado coste y requerimientos específicos tanto de personal como de equipamiento, está siendo sustituida por otros métodos alternativos como la poligrafía cardiorrespiratoria. A pesar de este incremento en la accesibilidad diagnóstica, tan sólo un 5-9% de la población susceptible ha sido diagnosticada y tratada correctamente.

Los objetivos del tratamiento del SAHS tratan de resolver los signos y síntomas clínicos producidos por la enfermedad; así como reducir los factores de riesgo cardiovascular, cerebrovascular, los accidentes laborales y de tráfico que se producen como consecuencia del mismo, mediante la normalización y mejora de la calidad del sueño, del índice apnea-hipopnea por hora de sueño (IAH) y de las desaturaciones de la hemoglobina.

Para ello, la decisión de iniciar o no tratamiento, así como del más adecuado en cada caso, va a depender de cuatro puntos fundamentales: la severidad de los síntomas clínicos, datos del registro nocturno, magnitud de las complicaciones y la etiología de la obstrucción de la vía aérea superior (VAS).

Disponemos de opciones terapéuticas a varios niveles, siendo los pilares fundamentales del tratamiento las medidas generales y la aplicación de CPAP.

MEDIDAS GENERALES: (Tabla 1)

Deben incluirse siempre como medida inicial ante la presencia de SAHS para corregir los factores de riesgo que lo favorecen y agravan, y en algunos casos puede ser eficaz como único tratamiento. Son las siguientes:

- *Control del peso*: la obesidad es el factor de riesgo más frecuentemente asociado, siendo evidente que la reducción de peso en estos pacientes lleva consigo una mejoría del SAHS. Una reducción de peso del 5-10% es efectiva tanto para mejorar los síntomas como el IAH.

- *Supresión del hábito tabáquico*: el tabaquismo produce fenómenos de irritación e inflamación de la vía aérea superior que condicionan mayor riesgo de desarrollar SAHS.
- *Control de la ingesta de alcohol*: el alcohol debe eliminarse, al menos en las horas previas al sueño, ya que altera la función muscular de la laringe y deprime la respuesta ventilatoria del sistema nervioso central (SNC) a estímulos como la hipoxia e hipercapnia, llevando a que las apneas sean de mayor duración y las desaturaciones más severas.
- *Control de la toma de fármacos*: deben evitarse las benzodiacepinas y demás medicamentos depresores del SNC, ya que producen agravamiento del SAHS por disminuir la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia. Si fuera necesario usar inductores de sueño, se aconseja el uso de hipnóticos no benzodiazepínicos (zolpidem, zopiclona).
- *Mantener una adecuada higiene del sueño*: su alteración es la principal causa de somnolencia diurna. Consiste en realizar una normalización del horario del sueño.
- *Posición corporal*: en algunos pacientes los eventos respiratorios se producen exclusivamente en decúbito supino, y en otros de produce un agravamiento del SAHS; por lo que se debe evitar dicha posición mediante dispositivos como: elevar el cabecero a unos 30°, y usar pelotas o almohadas en la espalda.

TABLA 1. Medidas generales.

-
1. Reducción de peso.
 2. Abandono de hábito tabáquico.
 3. No consumo de alcohol en horas vespertinas.
 4. No consumo de derivados benzodiazepínicos.
 5. Correcta higiene de sueño.
 6. Evitar decúbito supino.
-

APLICACIÓN DE PRESIÓN CONTINUA POSITIVA EN LA VÍA AÉREA (CPAP).

Es el tratamiento de elección en el SAHS. Es un dispositivo que contiene una turbina que permite generar una presión de aire determinada aplicada a la vía aérea superior (VAS) mediante una tubuladura y una mascarilla fijada mediante un arnés generalmente a la nariz del paciente. La CPAP corrige los eventos respiratorios, lo que lleva a evitar las desaturaciones de la oxihemoglobina, los *arousal* y normalizar la arquitectura del sueño. De tal forma que la CPAP produce la remisión de los síntomas del SAHS y reduce el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y de tener accidentes de tráfico.

Para el **ajuste de presión de la CPAP**, en cada paciente se han utilizado diferentes métodos, fundamentalmente de cuatro maneras:

- *Por polisomnografía convencional (PSG)*: se coloca la CPAP a presión mínima de 4 cm H₂O, y una vez que aparecen eventos respiratorios claros, se sube la CPAP a razón de 1 cm H₂O cada 2-5 minutos. Cuan-

do el paciente presenta una arquitectura del sueño normalizada y no hay eventos respiratorios durante 30 minutos, se reduce la presión cm a cm hasta llegar a la menor posible que es efectiva.

- *PSG en noche partida*: se realiza el diagnóstico en la primera mitad de la noche, durante al menos 2 horas de sueño, con IAH >40 ó >20 con apneas y desaturaciones importantes. Durante la segunda mitad de la noche, se va aumentando progresivamente la presión hasta lograr la corrección de todos los eventos.
- *Cálculo de la presión mediante fórmulas* que consideran el IAH el perímetro de cuello y el índice de masa corporal.
- *AutoPAP*: son dispositivos que mediante diferentes algoritmos sensan el incremento del esfuerzo respiratorio y dependiendo del mismo proporcionan una presión variable. No se recomienda su uso en pacientes con comorbilidad importante (neurológica, cardíaca, respiratoria), ya que la autoPAP responde a la limitación del flujo y del ronquido, y en estos casos puede haber episodios de hipoventilación, apneas centrales y otros hallazgos que pueden provocar respuesta inadecuada de la autoPAP.

La aplicación de CPAP no es un tratamiento curativo, controla la enfermedad siempre que se utilice de forma adecuada. Para conseguir la mejor respuesta es necesario informar adecuadamente al paciente del objetivo del tratamiento así como del funcionamiento del equipo y sus posibles efectos secundarios. Cuanto mayor sea la información y familiarización con el equipo mayores garantías de una utilización adecuada del mismo. Las revisiones se recomiendan al primer mes, cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año, y posteriormente cada 2-3 años.

Los efectos secundarios son poco importantes en la mayoría de los casos, y principalmente aparecen en las primeras semanas de tratamiento. Los más frecuentes son: (Tabla 2)

- *Congestión y obstrucción nasal*: es el más frecuente. Se trata con instalaciones nasales o corticoides por vía nasal; en ocasiones se resuelve con la incorporación de humidificadores que permitan controlar la temperatura y la humedad del aire inspirado. Las personas con alteraciones nasales crónicas que no responden a tratamiento conservador deberán ser evaluadas por el otorrinolaringólogo para descartar factores obstructivos que pudieran ser subsidiarios de cirugía nasal.
- *Irritación cutánea*: en las zonas de presión y en ocasiones por sensibilización al material de la mascarilla. Puede corregirse con la aplicación de vaselina líquida o el cambio secuencial de mascarilla
- *Sequedad faríngea*: si persiste más de 4 semanas puede ser necesaria la utilización de un humidificador térmico.
- *Conjuntivitis*: se produce por fuga de aire a través de la mascarilla, por lo que se debe ajustar bien la misma.
- *Epistaxis*: la causa más frecuente es la sequedad nasal, por lo que es fundamental la humidificación del ambiente para evitar su aparición asociando si fuera necesario un humidificador térmico.
- *Frío*: la aplicación del aire a mayor presión en la VAS puede percibirse como "efecto ventilador" dificultando su uso por sensación de frío. Puede corregirse mediante el paso del tubo corrugado por debajo de las sábanas o con la utilización del humidificador térmico.

- *Insomnio*: en general se produce durante la fase de adaptación, pudiendo utilizar hipnóticos no benzodiazepínicos.

TABLA 2. Efectos secundarios del tratamiento con CPAP.

Efectos secundarios	Tratamiento
1. Congestión y obstrucción nasal	1. Corticoides e instilaciones nasales
2. Irritación cutánea	2. Vaselina y/o mascarilla secuencial
3. Sequedad faríngea	3. Humidificador térmico
4. Conjuntivitis	4. Ajuste de mascarilla
5. Epistaxis	5. Humidificador térmico
6. Frío	6. Humidificador térmico, T ^a a 19°C.
7. Insomnio	7. Hipnóticos no benzodiazepínicos

A pesar de que este tratamiento tiene un perfil de incomodidad elevado, tiene un cumplimiento bastante alto, de hasta un 70% de pacientes con cumplimiento mayor de 4 horas por noche (se considera adecuado a un cumplimiento mayor de 3,5 horas por noche). Sin embargo, este tratamiento debe retirarse en aquellos pacientes que presenten una franca y probada intolerancia, considerando como tal aquellos casos en los que el paciente lo ha intentado durante más de 4 semanas sin conseguir adaptarse a ella o en casos de rechazo. Una vez descartada la presencia de efectos secundarios reversibles, se deben plantear tratamientos alternativos.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

AutoPAP:

Se trata de equipos autoajustables que modifican la presión en función de la medición de la onda del flujo inspiratorio. Proporcionan una presión individualizada en función de las variaciones de la resistencia de la vía aérea.

Este tratamiento está indicado en pacientes con efectos secundarios con CPAP a presión fija que no han podido ser corregidos y en pacientes que presentan gran variabilidad en la resistencia de la VAS. Están contraindicadas en insuficiencia cardíaca e insuficiencia respiratoria.

Sistemas de bi-presión sobre vía aérea (BiPAP):

Este sistema permite establecer diferencia de presiones entre la presión inspiratoria (IPAP), que produce aumento del volumen inspiratorio, y la espiratoria (EPAP), que mantiene abierta la VAS. Su uso en el SAHS como primera medida terapéutica es infrecuente, generalmente se utiliza en asociación con otros procesos como EPOC, trastornos de pared, en intolerancia a presiones elevadas de la CPAP, etc.

Dispositivos de avance mandibular (DAM):

Se trata de un dispositivo que se aplica sobre ambas mandíbulas y modifica la posición de la mandíbula, la lengua y otras estructuras, dando lugar

a un aumento del área seccional de la faringe. Disponemos de dos tipos: los de avance fijo y los autorregulables, obteniéndose mayor eficacia con los últimos.

Su uso es de primera elección en caso de roncadorees simples, pacientes con SAHS leve-moderado con IMC bajo y pacientes con síndrome de resistencia aumentada de la VAS. Es de segunda elección en caso de pacientes que no responden o rechazan la CPAP, pacientes con elevado riesgo quirúrgico o con deficiente respuesta a la cirugía. Sin embargo, no debe usarse (tabla 3) en casos en los que la somnolencia es el síntoma principal, en casos con dentición insuficiente para dar estabilidad al DAM, enfermedad activa de la articulación temporomandibular, obesidad mórbida o desaturación importante.

TABLA 3. Uso de dispositivos de avance mandibular (DAM)

Usar DAM	No Usar DAM
- Ronquido: síntoma principal	- Somnolencia: síntoma principal
- Intolerancia a CPAP	- Dentición insuficiente
- Fallo quirúrgico	- Patología activa de la ATM
- Viajes frecuentes	- Facilidad para náuseas
- Problemas con mascarilla	- Obesidad mórbida
	- Desaturación de O ₂ severa

Cirugía:

Indicada de forma individualizada y siempre teniendo bien documentado el lugar y el grado de obstrucción susceptible de ser corregido quirúrgicamente. Se considera además la gravedad en el registro, la edad, el estado general del paciente y la preferencia de éste. Se divide en tres tipos:

- *Derivativa*: traqueotomía. Resuelve por definición el 100% de los casos. Su uso se limita a casos muy excepcionales de obesidad mórbida, hipoxemia severa e importantes deformidades del esqueleto facial en los que no pueda aplicarse la CPAP.
- *Reductora del contenido*: se trata de la adenoamigdalectomía, cirugía nasal, reducción de la base de la lengua, cirugía del paladar.
- *Dilatadora o ensanchamiento del continente*: cirugía maxilomandibular. Las técnicas más conocidas son el avance lingual no invasivo y el avance del tubérculo geniano.

Tratamiento farmacológico:

Hasta el momento no constituyen una alternativa terapéutica eficaz, sus efectos secundarios lo limitan para su uso sólo en casos excepcionales. Los fármacos más usados son:

Protriptilina: estimulante de la musculatura orofaríngea.

Medroxiprogesterona: estimulante de la respiración.

Actualmente se está investigando el papel de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) en animales.

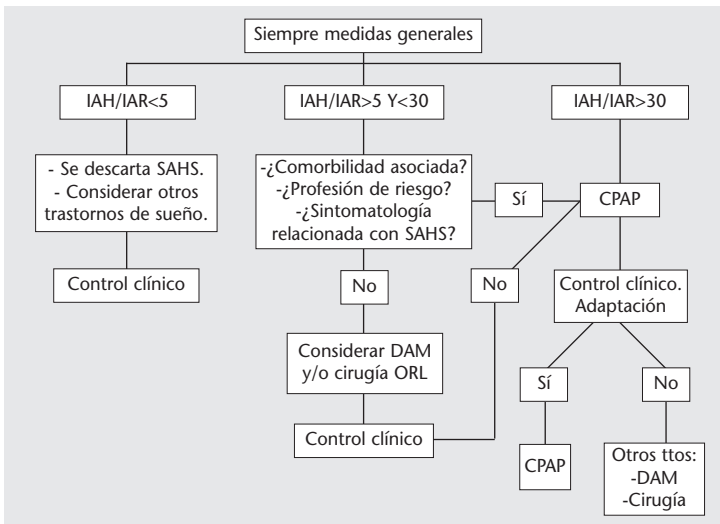
Oxigenoterapia:

La oxigenoterapia prolonga la duración de las apneas en sujetos normo-cápnicos, reduciendo sin embargo el número total de apneas y el porcentaje de tiempo en apnea. No produce beneficio en pacientes con saturación de la oxihemoglobina (SaO₂) superior al 90%, no modifica la arquitectura del sueño ni mejora la clínica de excesiva somnolencia diurna. Está indicada en situaciones de insuficiencia respiratoria generalmente por asociación a otros procesos (EPOC, obesidad, problemas cardíacos, fármacos depresores del centro respiratorio) y no resuelta con CPAP.

ALGORITMO TERAPEÚTICO. (FIG. 1)

Las **recomendaciones** del Grupo español de Sueño para el tratamiento del SAHS son las siguientes:

- IAH >30, con somnolencia en situación activa clínicamente significativa, y/o enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, o enfermedades que cursen con insuficiencia respiratoria: tratamiento con medidas higiénico dietéticas y CPAP.
- IAH <30 sin clínica o enfermedad cardiovascular asociadas: medidas higiénico dietéticas y control de evolución.
- Pacientes con sintomatología importante y/o enfermedad cardiovascular asociada, pero con IAH <30: la aplicación de CPAP debe individualizarse. Si se aplica será de forma provisional y con reevaluación a los 3 meses.
- IAH >30, sin síntomas y sin factores de riesgo: el tratamiento con CPAP debe individualizarse.



Grupo español de Sueño. Documento de Consenso nacional sobre el síndrome de apneas hipopneas del sueño (SAHS) Arch Bronconeumol 2005; 41: 01 -110

FIGURA 1. Algoritmo de tratamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Alarcón A, León C, Maimó A, Barbé F, Agusti AGN, Rodríguez-Roisin R, Granados A, Montserrat JM. Cumplimiento del tratamiento con presión continua nasal (CPAP) en el síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1995; 31 (2): 56-61.
2. Algorithm Annotations. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. March 2007.
3. American Thoracic society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Crit Care Med* 1994; 150; 1738-1745.
4. Egija VM, Cascante JA. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Concepto, diagnóstico y tratamiento médico. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30: 53-57.
5. Englemén HM, Martín SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lancet* 1994; 343: 572-575.
6. Grunstein RR, Hedner J.Y, Grote L. Treatment options for sleep apnea. *Drugs* 2001; 61: 237-251.
7. Grupo español de Sueño. Documento de Consenso nacional sobre el síndrome de apneas hipopneas del sueño (SAHS) *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 01 -110.
8. Stradling J, et al. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 2004; 59: 73-78.
9. Young T, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165; 1217-1239, 2002.

31. Síndrome de obesidad-hipoventilación

A. Ferreira Moreno, C. Noriega Rocca,
J. M. Rodríguez González-Moro, P. de Lucas Ramos

INTRODUCCIÓN:

La obesidad es una enfermedad de elevada y creciente prevalencia a nivel mundial y que supone un importante problema de salud. La Organización Mundial de Salud define la obesidad en base a un índice de masa corporal de más de 30 kg/m² y estima que en 2005 al menos 400 millones de adultos eran obesos, cifra que prevén aumentará a 700 millones para el 2015. En España esta enfermedad afecta al 16% de la población¹. La morbimortalidad asociada a la obesidad es considerable e incluye complicaciones metabólicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperlipidemia), cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca), así como respiratorias (síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH), tromboembolismo pulmonar, asma no controlada)².

Mientras que las complicaciones cardiovasculares han sido objeto repetido de investigación, solo en los últimos años ha comenzado a valorarse el impacto de la obesidad en la función respiratoria y esto pese a que existe evidencia de que los pacientes con alteraciones respiratorias relacionadas con la obesidad, fundamentalmente el síndrome de obesidad-hipoventilación presentan una elevada morbilidad y un incremento de mortalidad.

CONCEPTO

El SOH se caracteriza por la presencia de obesidad definida como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30, hipoventilación alveolar crónica manifestada por la aparición de hipoxemia e hipercapnia diurna y trastornos respiratorios durante el sueño, en ausencia de enfermedad significativa pulmonar o de la musculatura respiratoria.

Su prevalencia es desconocida y solo puede inferirse de la prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) puesto que algunos estudios estiman que en torno al 10-20% de pacientes con esta última enfermedad presentan un SAHS³. Por otra parte, aunque para algunos investigadores el SOH no representa sino el estadio más avanzado de un SAHS asociado a obesidad, existe un pequeño porcentaje de pacientes con SOH en los que no se presenta esta asociación. Por último, se puede especular que conforme aumenta la obesidad nos iremos encontrando con más pacientes con SOH en el futuro².

Por comparación con los pacientes obesos mórbidos eucápnicos o con trastornos del sueño eucápnicos, los pacientes con SOH tienen una peor calidad de vida, suponen un elevado gasto sanitario y presentan una mayor morbi-mortalidad³, ya que presentan un mayor riesgo de patología cardio-

vascular, de hospitalización y de ingresos en UVI con necesidad de ventilación mecánica invasiva⁴.

FISIOPATOLOGÍA

Existen varios mecanismos que explican la patogenia de la enfermedad, mecanismos que incluyen una mecánica ventilatoria alterada secundaria a la obesidad, los trastornos respiratorios durante el sueño, una respuesta deficiente de los centros respiratorios a la hipoxemia y la hipercapnia, o trastornos neurohormonales tales como la resistencia a leptina (proteína saciante que estimula la ventilación) (Figura 1)^{2,3,4,5}.

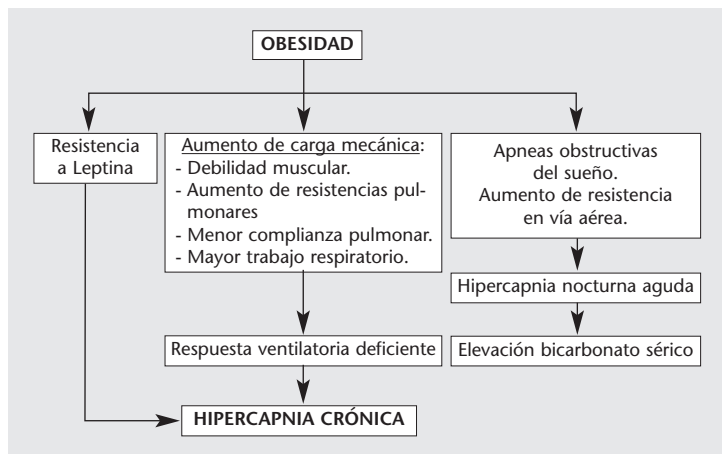


FIGURA 1.

La obesidad supone una carga mecánica significativa que condiciona un descenso de la complianza del sistema respiratorio secundaria a una menor complianza de la pared torácica. Además, se ha puesto de manifiesto la existencia de un aumento de las resistencias pulmonares así como una relativa debilidad de la musculatura respiratoria, consecuencia tanto de cierto componente miopático como del aumento del panículo adiposo. Los cambios en la complianza y en las resistencias van a dar lugar a un aumento del trabajo respiratorio. Este aumento del trabajo respiratorio producirá un aumento en el consumo de oxígeno y, por tanto, en la producción de carbónico, resultando en el desarrollo de hipercapnia, situación que puede verse favorecida por la mencionada debilidad de los músculos respiratorios^{2,4,5}.

Sin embargo, menos del 30% de obesos mórbidos desarrollan hipercapnia crónica, por lo que no parece que la sobrecarga mecánica sea el único determinante de la hipoventilación. Así, el segundo y probablemente más importante mecanismo, es el constituido por las alteraciones en el control de la ventilación^{2,4,5}.

La obesidad, la predisposición genética, los trastornos del sueño y la resistencia a la leptina se han propuesto como los mecanismos que disminuyen la respuesta a la hipercapnia del centro respiratorio^{3,4}. La consecuencia de esta pérdida de sensibilidad de los centros respiratorios será la aparición de una respuesta ventilatoria insuficiente ante una situación de incremento de la demanda. El aumento inadecuado del volumen corriente y/o la frecuencia respiratoria, se va a traducir por la aparición de hipercapnia^{2,4}.

En presencia de SAHS, los episodios obstructivos durante el sueño pueden producir hipercapnia aguda, que si no es corregida por la hiperventilación subsiguiente dará lugar a un leve aumento del bicarbonato sérico que si no se corrige antes del siguiente periodo de sueño, a la larga, mermará la respuesta ventilatoria al CO₂, dando lugar a hipercapnia diurna. Como ya se ha mencionado, aunque el SOH puede existir de manera aislada, es frecuente su asociación con un SAOS, que es el trastorno del sueño presente hasta en el 90% de los casos. El 10% restantes suelen presentar hipoventilación nocturna (aumento de la PaCO₂ de 10 mmHg durante el sueño respecto de la PaCO₂ diurna o desaturación de oxígeno significativa) que no se explica por apneas o hipopneas del sueño³.

La leptina es una proteína inducida por el tejido adiposo que regula la ingesta de alimentos y el consumo energético (actúa a nivel hipotalámico inhibiendo la ingesta de alimentos). En modelos animales se ha observado que el tratamiento suplementario con leptina aumenta el consumo de grasas por el organismo y la respuesta ventilatoria; sin embargo, en pacientes obesos se ha evidenciado un aumento de la leptina sérica, lo que apunta a resistencia a nivel central a esta proteína. En pacientes con SAOS sus niveles están aumentados; al producirse una restricción dietética disminuye la leptina sérica y aumenta la respuesta ventilatoria a la hipercapnia, sugiriendo que la leptina actúa manteniendo la ventilación minuto en respuesta a la obesidad. En los individuos con SOH los niveles de leptina son mayores que en el SAOS, y descienden con el tratamiento con presión positiva, apoyando la teoría de la resistencia a esta proteína^{3,6}.

CLÍNICA

El SOH suele presentarse en la edad media y es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. Los síntomas típicos son los del SAHS: roncopatía, pausas de apnea nocturnas, hipersomnía diurna y cefalea matutina. A diferencia de los pacientes con SAHS eucápnicos los individuos con SOH asocian con frecuencia disnea y signos de cor pulmonale. A la exploración física nos encontraremos con un paciente obeso, con un aumento del diámetro del cuello, posible aumento del segundo tono cardíaco y edemas de miembros inferiores cuando ya hayan desarrollado sobrecarga derecha.

DIAGNÓSTICO

Un alto índice de sospecha es fundamental para un diagnóstico precoz. Será esencial excluir otras causas de hipoventilación alveolar como enfermedades obstructivas o restrictivas severas, cifoescoliosis, hipotiroidismo severo, enfermedades neuromusculares u otras causas de hipoventilación central (Tabla 1)³.

TABLA 1. Criterios diagnósticos del SOH.**Obesidad**BMI > 30 Kg/m²**Hipoventilación crónica**pCO₂ > 45 mmHg**Trastorno del sueño**

SAOS (90%)

Hipoventilación nocturna (10%)

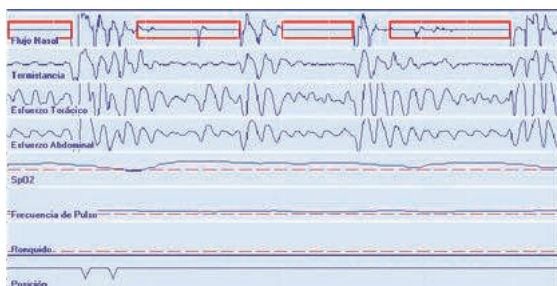
Exclusión de otras causas de hipoventilación

EPOC severa, EPID severa, trastornos de la pared torácica (cifoescoliosis), hipotiroidismo, enfermedades neuromusculares, hipoventilación central congénita.

Dentro de las pruebas de laboratorio la **gasometría arterial basal** es imprescindible para confirmar el diagnóstico que se establece en presencia de una PaCO₂ elevada, asociada a no a un incremento del bicarbonato por compensación metabólica (en caso de trastorno crónico, en la fase aguda la hipercapnia puede no estar compensada y encontrarse acidosis respiratoria). Adicionalmente, tendrá valor para establecer la severidad del cuadro y el seguimiento evolutivo. El bicarbonato en sangre venosa se puede utilizar como un método menos invasivo de screening de hipercapnia crónica. Determinaciones analíticas adicionales pueden servir para excluir otras causas, como el hipotiroidismo, y evidenciar eritrocitosis.

Las **pruebas de función respiratoria** pueden ser normales o presentar un patrón restrictivo leve-moderado. Generalmente encontraremos un descenso de la capacidad vital forzada así como de la capacidad pulmonar total y del volumen residual, asociados a un descenso de la capacidad funcional residual y del volumen de reserva espiratorio, valores estos últimos que disminuyen de forma exponencial al aumento de la obesidad. Adicionalmente podemos encontrar una disminución de las presiones inspiratorias y espiratorias máximas y de la ventilación voluntaria máxima en relación con una debilidad de la musculatura respiratoria combinada a una mecánica ventilatoria alterada.

La **poligrafía o polisomnografía nocturna** es esencial para el diagnóstico, así como en el seguimiento de los pacientes y en la monitorización de la respuesta al tratamiento. El registro nocturno evidenciará bien apneas e hipopneas (Figura 2), o hipoventilación (Figura 3).

**FIGURA 2.**

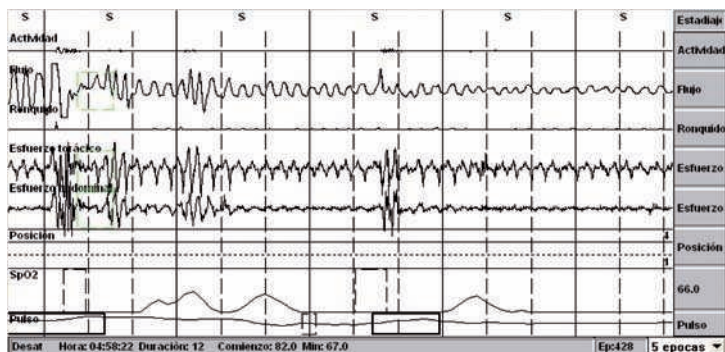


FIGURA 3.

Ningún hallazgo radiológico es específico, pero una **radiografía de tórax** es fundamental en el diagnóstico diferencial. En el **electrocardiograma** podremos encontrar datos de sobrecarga derecha.

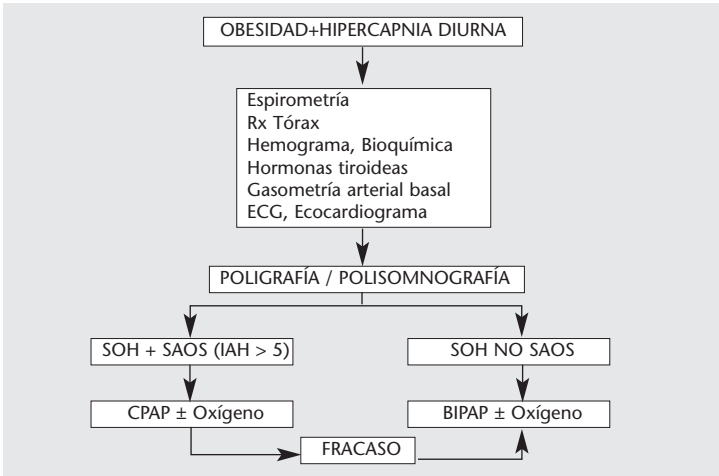
TRATAMIENTO

Pese a la elevada prevalencia de la enfermedad, no existen guías clínicas para el manejo de estos pacientes. El tratamiento debe ser multidisciplinar e incluir como medida fundamental la pérdida de peso, la oxigenoterapia en casos de insuficiencia respiratoria, así como el manejo de la clínica secundaria al cor pulmonale crónico. Adicionalmente, el tratamiento con dispositivos de presión positiva (CPAP y BiPAP) ha demostrado una disminución del gasto sanitario y de los ingresos hospitalarios¹. Debe iniciarse de forma precoz para evitar el desarrollo de hipertensión pulmonar y cor pulmonale³. En aquellos casos en que ya existe esta situación, el tratamiento con presión positiva mejora la clínica, la disnea, la hipertensión pulmonar y los edemas de miembros inferiores, todo lo cual contribuye a una mayor adherencia al tratamiento.

En cuanto a la elección del dispositivo de presión positiva, no existe evidencia que permita establecer con seguridad el tratamiento más idóneo por lo que, a fecha de hoy, la decisión dependerá de la presencia o no de SAHS y del estado clínico del paciente².

En pacientes con SAHS estables y en los que se descarte la presencia de acidosis se debe hacer un primer intento terapéutico con CPAP. Por el contrario en pacientes hipoventiladores nocturnos y en aquellos en los que fracase la CPAP, se iniciará ventilación mecánica no invasiva (VMNI) con BiPAP (Figura 4)^{1,3}. Esta opción terapéutica será también de elección en aquellos pacientes en los que se detecta la presencia de acidosis respiratoria. Se han objetivado varios elementos predictores del fracaso de la CPAP, como son un mayor grado de obesidad, una restricción severa, una mayor hipoxemia en la poligrafía y una mayor pCO₂ diurna².

El uso de fármacos estimulantes del centro respiratorio es controvertido. Tanto la acetazolamida (inhibidora de la anhidrasa carbónica que provoca una acidosis metabólica que estimulará la ventilación) como la medroxipro-



SOH: Síndrome Obesidad Hipoventilación; SAOS: Síndrome Apnea Obstructiva del sueño; IAH: Índice Apnea-hipopnea; CPAP: presión aérea positiva continua; BIPAP: presión aérea positiva binivel.

FIGURA 4.

gestorona (disminuye el índice de apnea-hipopnea en el SAOS y aumenta la respuesta ventilatoria a la hipercapnia) parecen tener un efecto positivo sobre la ventilación en pacientes con SOH, sin embargo, los estudios apoyando su uso son escasos e insuficientes³.

En individuos con obesidad extrema o en los que el tratamiento dietético es insuficiente, habrá que plantear también la posibilidad de cirugía de reducción gástrica.

En resumen, la obesidad es un frecuente y grave problema de salud. Dentro de las comorbilidades asociadas, el síndrome de obesidad-hipoventilación es una patología de prevalencia creciente a la que el neumólogo debe prestar especial atención, ya que a menudo es infradiagnosticada, supone una mala calidad de vida, un mayor coste sanitario y un aumento de mortalidad del paciente. La clínica se suele superponer a la del SAOS, el diagnóstico se basa en el estudio poligráfico y la gasometría arterial y el tratamiento fundamental, además de la pérdida de peso, es mediante dispositivos de presión positiva, que no sólo mejoran la clínica, si no que previenen el desarrollo de la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale, disminuyendo así las complicaciones asociadas y los ingresos hospitalarios.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Jose Javier Jareño Esteban, Pilar de Lucas Ramos. Monografía de Ventilación Mecánica No Invasiva, vol XI. Madrid: Ergon; 2007.
2. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. Proc.Am.Thorac.Soc. 2008 Feb 15;5(2):218-225.
3. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. Chest 2007 Oct;132(4):1322-1336.

Síndrome de obesidad-hipoventilación

4. Powers MA. The obesity hypoventilation syndrome. *Respir.Care* 2008 Dec;53(12):1723-1730.
5. Benditt JO. Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir.Care* 2009 Feb;54(2):212-19; discussion 219-22.
6. Yee BJ, Cheung J, Phipps P, Banerjee D, Piper AJ, Grunstein RR. Treatment of obesity hypoventilation syndrome and serum leptin. *Respiration* 2006;73(2):209-212.

32. Enfermedades toracógenas y neuromusculares

A. Martín de San Pablo, S. I. Vicente Antunes,
F. Villar Álvarez, G. Peces-Barba Romero

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades toracógenas y neuromusculares producen una alteración funcional respiratoria de tipo restrictivo que conduce a la aparición de hipoventilación alveolar y fallo respiratorio. La realización de pruebas de función pulmonar ayuda a diagnosticar la repercusión respiratoria existente en estas patologías y a identificar aquellas que requieren tratamiento terapéutico.

Cuando la alteración pulmonar llega a interferir en el intercambio de gases, debe instaurarse el tratamiento con ventilación mecánica no invasiva (VMNI). La llegada de la ventilación con presión positiva intermitente nasal (VPPIN) en los años 80 abrió un importante cambio terapéutico en estos pacientes, demostrando una mayor eficacia en el tratamiento del fallo respiratorio agudo y crónico y mejorando tanto la supervivencia como la calidad de vida de estos pacientes. Posteriormente, la introducción de nuevas modalidades de VMNI contribuyó aún más a la mejoría de estos parámetros.

Además del soporte ventilatorio, medidas generales como un adecuado aporte nutricional, la vacunación antigripal y antineumocócica o un programa acertado de rehabilitación pulmonar, con la ayuda de un cuidador, proporcionan una mejora adicional en las relaciones personales y sociales de estos pacientes.

EVALUACIÓN FUNCIONAL

Dependiendo del tipo de enfermedad, podemos clasificar estas enfermedades según la rapidez de instauración de la debilidad muscular, pudiendo ser ésta aguda, como el síndrome de Guillain-Barré, o progresiva, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Además, también podemos clasificarlas en función del lugar anatómico donde se produce la alteración (Tabla 1).

La debilidad progresiva de los músculos respiratorios que aparece en las enfermedades neuromusculares y toracógenas puede llevar al fallo respiratorio. La incidencia de esta debilidad muscular varía según las entidades e incluso se ha estimado que entre un 15 y un 18% de pacientes con miastenia gravis y entre un 20 y un 30% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré que la presentan, acabarán necesitando Ventilación Mecánica Invasiva (VMI). Por tanto, todos los pacientes con sospecha de afectación respiratoria deben ser sometidos a una valoración funcional, que no sólo confirme esta afectación, sino que también nos ayude a identificar los pacientes que necesitan soporte ventilatorio.

La debilidad de la musculatura inspiratoria genera una hipoventilación alveolar que secundariamente se traduce en hipercapnia e hipoxemia, mientras que la alteración de los músculos espiratorios altera los mecanismos de la tos y produce un acumulo de secreciones en las vías aéreas que conduce irremediablemente a infecciones respiratorias de repetición. A consecuencia

TABLA 1. Enfermedades neuromusculares y alteraciones de la caja torácica que frecuentemente llevan a insuficiencia respiratoria según la localización de la lesión.**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

- Síndrome de hipoventilación primaria
- Síndrome de Arnold-Chiari
- Síndrome de Ondina

MÉDULA ESPINAL

- Traumatismos
- Mielomeningocele
- Siringomielia

ASTA ANTERIOR

- Secuelas de poliomielitis
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
- Enfermedad de Werdnig-Hoffman

NERVIOS PERIFÉRICOS

- Neuropatías (Enf.de Charcot Marie Toth)
- Lesión del nervio frénico (frenicectomía)
- Síndrome de Guillain-Barré

MUSCULARES

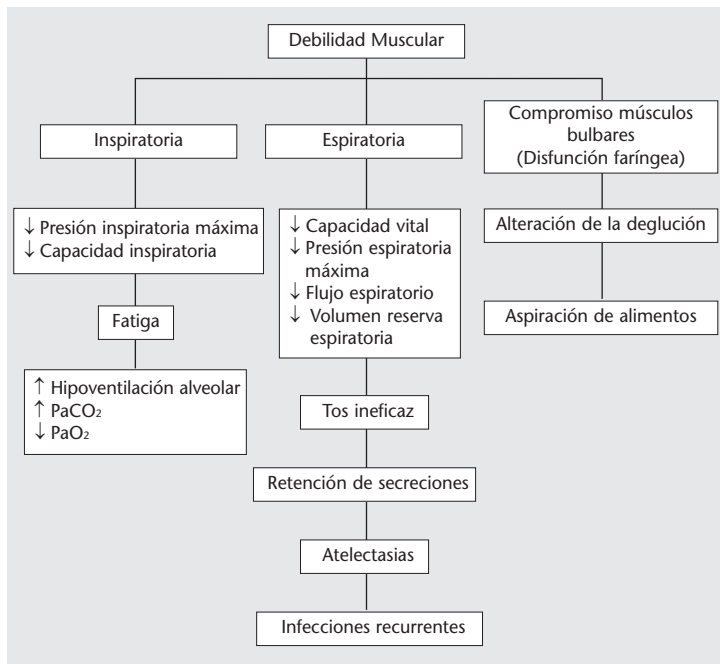
- Distrofia de Duchenne
- Distrofia miotónica (Steiner, Thomsen)
- Distrofia facio-escápulo-humeral
- Parálisis diafragmática
- Déficit de maltasa
- Miastenia gravis
- Enfermedad de Eaton Lambert

ALTERACIONES DE LA CAJA TORÁCICA

- Cifoescoliosis idiopática
- Secuelas de toracoplastia
- Secuelas de Neumotórax terapéutico
- Fibrotórax
- Herniaciones abdominales
- Obesidad
- Enfermedades del tejido conectivo (osteogénesis imperfecta)

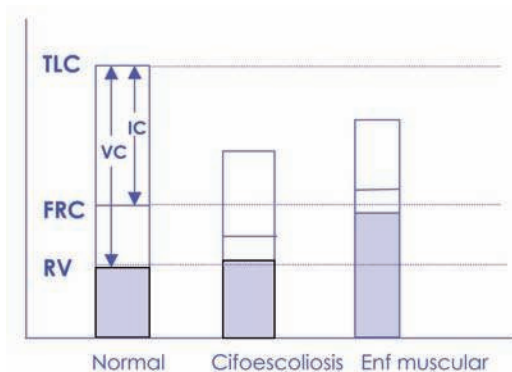
de todo lo anterior se produce una sobrecarga de la musculatura respiratoria que degenera en fallo respiratorio (Figura 1).

La mayoría de los pacientes con escoliosis no presentan patología respiratoria salvo aquellos con escoliosis precoces (antes de los cinco años de edad) y con una capacidad vital (CV) menor del 50% del valor teórico. Las alteraciones funcionales respiratorias típicas de las enfermedades neuromusculares suelen presentar una evolución crónica, desarrollando un patrón espirométrico restrictivo, con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y de la capacidad vital forzada (CVF), con relación FEV₁/CVF normal y disminución de la capacidad pulmonar total (CPT) medida por pletismografía. Los pacientes con debilidad predominantemente de los músculos espiratorios presentan además un aumento del volumen residual (VR) (Figura 2). La compliancia en las enfermedades restrictivas suele disminuir excepto en la espondilitis anquilopoyética. Los flujos disminuyen en las enfermedades neuromusculares y son normales o elevados en las tora-



PaCO₂: Presión arterial de oxígeno. PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.
 ↓: descendido.
 ↑: aumentado.

FIGURA 1. Fisiopatología de las enfermedades neuromusculares



TLC: Capacidad pulmonar total. FRC: Capacidad de reserva funcional. RV: Volumen residual.

FIGURA 2. Diagrama representativo de los cambios producidos por las diferentes enfermedades restrictivas sobre los volúmenes pulmonares.

TABLA 2. Patrón de cambios de los volúmenes pulmonares, compliancia y flujos en las enfermedades restrictivas.

	TLC	VC	FRC	RV	Cst	Flujos
Fibrotórax, cifoescoliosis	↓	↓	↓	N ó ↑	↓	N ó ↑
Espondilitis anquilopoyética	↓	↓	↑	↑	N	N
Enfermedad muscular	↓	↓	N	↑	↓	↓

TLC: Capacidad pulmonar total. VC: Capacidad vital. FRC: Capacidad de reserva funcional. RV: Volumen residual. Cst: Compliancia estática. N: normal. ↓: descendido. ↑: aumentado.

TABLA 3. Relación entre anomalías funcionales, alteraciones gasométricas y los síntomas clínicos en las enfermedades neuromusculares y toracógenas. Referenciado de de Vito EL et al.¹

Anomalías funcionales	Síntomas clínicos
PME < 40 cm de H ₂ O	Aparición de tos inefectiva
Flujo espiratorio pico con la tos < 160 l/min	Incapacidad para la decanulación
PMI < 30 cm de H ₂ O	Aparición de ortopnea
CV < 20 % y PMI < 1/3	Probabilidad mayor de hipercapnia crónica
PMI < de 50 %	Probabilidad mayor de alteraciones del sueño
CV 1 - 1.5 litros o menor	Probabilidad mayor de PaCO ₂ mayor de 45 mmHg
CV < 1 litro y PMI < 30 cmH ₂ O	Riesgo alto de descompensación ante infecciones respiratorias

PME: Presión Máxima espiratoria. PMI: Presión máxima inspiratoria. CV: Capacidad vital. PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.

cógenas (Tabla 2). Además, la presión máxima inspiratoria (PMI), que refleja la fuerza del diafragma y de los demás músculos inspiratorios, y la presión máxima espiratoria (PME), que evidencia la fuerza de la musculatura de la prensa abdominal y de los demás músculos espiratorios, están reducidas. La presencia de estas alteraciones funcionales conlleva una mayor probabilidad de aparición de síntomas clínicos (Tabla 3). Por último, la capacidad de Difusión del monóxido de carbono (DL_{co}) es normal si no existen enfermedades del parénquima pulmonar o vasculares concomitantes.

Las indicaciones de VMNI en las enfermedades neuromusculares y toracógenas son controvertidas. Por este motivo, la Conferencia Internacional de Consenso estableció la indicación de VM cuando síntomas clínicos y manifestaciones de hipoventilación alveolar se asocian con criterios funcionales como la presencia de hipercapnia (PaCO₂ ≥ 45 mmHg) o baja saturación arterial (Sat. O₂ ≤ 88%), durante al menos 5 minutos consecutivos, medida por pulsioximetría nocturna. En las patologías neuromusculares se puede utilizar, de

forma generalizada en la práctica clínica, la “regla de 20-30-40”, es decir, recomendándose iniciar la VM cuando la CV es menor de 20 ml/kg, la PMI es mayor de -30 cm de H₂O (por ejemplo, -15 cm de H₂O) o la PME es menor de 40 cm de H₂O.

Manejo terapéutico

- Medidas generales y específicas

Dentro de las medidas generales debemos de ajustar al paciente un adecuado aporte nutricional para evitar el sobrepeso y la malnutrición. Esta última conlleva diversos mecanismos que deterioran aún más la función respiratoria, reduciendo la contractilidad y la fuerza de los músculos respiratorios así como la producción de surfactante y alterando la respuesta a la hipoxia y la inmunidad celular y humoral. En los pacientes que presentan una pérdida de peso superior al 10% está indicada la realización de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) así como en aquellos que presentan trastornos de la deglución que no pueden controlarse mediante técnicas de deglución o adecuación de la consistencia de los alimentos. Además, se debe evitar el sobrepeso en este tipo de pacientes, ya que se asocia con un incremento de la producción de CO₂, que conduce a hipercapnia e hipoventilación alveolar.

Otras medidas importantes en estos pacientes son la vacunación antigripal y antineumocócica en la prevención de infecciones respiratorias, el abandono del hábito tabáquico y la elaboración de un programa de rehabilitación y fisioterapia respiratoria. Además, en los pacientes ingresados se debe realizar profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa y profilaxis de úlceras gástricas por estrés, así como mantener la cabecera de la cama a 45° para disminuir el riesgo de neumonía asociada al ventilador.

La tos inefectiva es frecuente en los pacientes con debilidad muscular respiratoria secundaria a una enfermedad neuromuscular, predisponiéndoles a la aparición de aspiraciones, neumonías y fallo respiratorio. Las medidas de asistencia a la tos comprenden la insuflación-exuflación mecánica, la tos manualmente asistida, las maniobras de hiperinsuflación y las técnicas de movilización de secreciones (Tabla 4). La técnica más utilizada es la de insuflación-exuflación mecánica, que consiste en una inspiración profunda seguida de una espiración forzada inmediata, alternándose una presión positiva de 30-50 cm de H₂O con una presión negativa de igual magnitud. Para que esta técnica sea efectiva es necesario presentar una función bulbar conservada.

TABLA 4. Medidas de asistencia a la tos en pacientes con enfermedades neuromusculares y toracógenas

MEDIDAS DE ASISTENCIA A LA TOS

- Insuflación-exuflación mecánica

- Tos manualmente asistida

- Maniobras de hiperinsuflación

- Técnicas de movilización de secreciones

Una medida específica en la prevención del de las complicaciones respiratorias en las enfermedades con deformidad de la caja torácica es la cirugía correctora de la deformidad de la columna con varillas de Harrington. Su aplicación se lleva a cabo en la edad infantil mejorando la función respiratoria de un 2 a un 11%.

Inicialmente a los pacientes con enfermedades toracógenas y neuromusculares se les aplicó oxigenoterapia para el manejo de su insuficiencia respiratoria. Los resultados no han sido del todo satisfactorios alcanzando supervivencias en torno al 60% a los 5 años, cifras inferiores a las de la ventilación mecánica domiciliaria. Actualmente se utiliza en combinación con la VMNI.

En la aplicación de alguna de estas medidas juega un papel importante la figura del cuidador, cuya labor es fundamental en la asistencia de este tipo de pacientes. El cuidador ha de aceptar las repercusiones negativas que desempeñar esta función supone en su vida personal, laboral, social y en su estado de salud. Dada su importancia es fundamental su relación con los médicos responsables de los pacientes con enfermedades neuromusculares y toracógenas y la adquisición de habilidades en el manejo de las complicaciones presentes en estas patologías.

- Ventilación mecánica

La gran mayoría de las enfermedades toracógenas y neuromusculares se benefician de la ventilación mecánica (VM) como medida terapéutica de soporte fundamental mejorando su supervivencia, calidad de vida y estructura del sueño. Se utilizan dos tipos de VM para este tipo de enfermedades, la Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) y la Ventilación Mecánica Invasiva (VMI).

Una vez establecido que la VM es necesaria hay que valorar los beneficios que ésta pueda provocar según la historia natural de la enfermedad. Uno de ellos es la mejoría de la estructura y calidad del sueño, disminuyendo los episodios de hipoventilación, desaturación arterial y despertares o arousals. Durante el sueño también mejora la fuerza contráctil durante la vigilia y mejora la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos y centrales al disminuir la hipoventilación nocturna. La VMNI puede beneficiar tanto a pacientes que siguen un curso clínico agudo de su enfermedad, como el síndrome de Guillain-Barré, utilizando una VMNI continua durante un periodo de tiempo corto, como a pacientes con fallo respiratorio crónico precoz y/o hipoventilación nocturna, siendo útil la VMNI intermitente para un periodo de tiempo prolongado. Por el contrario, la VMNI no debe utilizarse en pacientes que necesiten soporte ventilatorio durante un periodo de tiempo muy prolongado y de forma continua, ya que la interfase puede generar úlceras faciales por presión.

La probabilidad de que la VMNI fracase o cause una complicación está aumentada en cualquiera de las siguientes situaciones; disfunción bulbar severa (dificultad en la deglución, disartria, disfagia, dificultad para la masticación, debilidad facial, voz nasal o protusión lingual), obstrucción de la vía aérea superior, acumulación de secreciones en vías respiratorias, imposibilidad para lograr una interfase apropiada, pobre colaboración del paciente o tos inefectiva. Por tanto, antes de iniciar la VMNI es conveniente sopesar siempre los riesgos y los beneficios potenciales de ésta.

Entre los pacientes con enfermedades neuromusculares que requieren VM continua durante un periodo corto de tiempo por fallo respiratorio agudo, estudios observacionales en pequeñas poblaciones sugieren que la VMNI puede disminuir la necesidad de VMI, acortar la estancia media en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y disminuir la mortalidad. Sin embargo, en aquellos que necesitan VM intermitente durante un largo periodo de tiempo por fallo respiratorio precoz o por hipoventilación nocturna (presencia de cefalea y/u obnubilación diurna más intensa al despertar, dificultad para conciliar el sueño, despertares durante el sueño con disnea y/o hipersomnolencia diurna), la VMNI puede prevenir o retrasar la progresión del fallo respiratorio crónico. Además, en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica se ha observado que puede prolongar la supervivencia.

La ventilación mecánica invasiva está indicada en pacientes que requieren VM continua durante un breve periodo de tiempo o en aquellos que tienen contraindicaciones para la VMNI. La intubación orotraqueal se debe realizar de manera reglada en un sitio controlado como la UCI, evitando el uso de agentes bloqueantes de la placa motora y minimizando el uso de fármacos sedantes vasoactivos que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

Una vez indicada la VMI, ésta es recomendable iniciarla lo más temprano posible, ya que además del beneficio que provoca en el paciente, disminuye el riesgo de neumonía peri-intubación. Además, un estricto cuidado de la vía aérea mediante el uso de broncodilatadores, la aspiración frecuente de secreciones respiratorias o la realización de medidas generales y de fisioterapia respiratoria, se asocia con menor número de complicaciones, como las atelectasias y las neumonías, y con una disminución del tiempo de indicación de la VM. El número de complicaciones asociadas a la VMI disminuye cuando ésta se aplica de forma intermitente o no continua. Sin embargo, es necesario tener en cuenta el riesgo de fallo respiratorio agudo en los momentos en los que se retira la VMI.

La indicación de traqueotomía es también motivo de controversia. A pesar de esto hay determinadas situaciones en las que se debe considerar su uso, como en pacientes con enfermedades neuromusculares que tienen dificultad para movilizar sus secreciones, en aquellos que requieren una ventilación mecánica intermitente por un largo periodo de tiempo cuando la VMNI está contraindicada, en aquellos en los que el fallo respiratorio crónico ha empeorado y la VMNI intermitente durante un largo periodo de tiempo ya no es suficiente, y en aquellos en los que falla el destete de la VMI (Tabla 5). A pesar que la traqueotomía facilita la aspiración de secreciones y una ventilación eficaz durante un largo periodo de tiempo, debemos tener en cuenta que ésta no varía la historia natural de la enfermedad de base que ha conducido al fracaso respiratorio. No obstante, tiene el inconveniente de incrementar el riesgo de infección y de obstrucción de la cánula traqueal.

Enfermedades toracógenas

Enfermedades toracógenas como la cifoescoliosis, las secuelas de toracoplastias (Figura 3) o el fibrotórax, son la principal y más frecuente indicación de VMNI con presión positiva en España. Tanto los respiradores volumétricos como los de soporte de presión o BIPAP, han demostrado tener la misma efectividad en pacientes en los que estas alteraciones se asocian

TABLA 5. Indicaciones de traqueotomía en pacientes con enfermedades toracógenas y neuromusculares.

INDICACIONES DE TRAQUEOTOMIA EN ENFERMEDADES TORACÓGENAS Y NEUROMUSCULARES

Dificultad para la movilización de secreciones.

Requerimiento de VM intermitente por un largo periodo de tiempo cuando la VMNI está contraindicada.

Empeoramiento de fallo respiratorio crónico en pacientes que requieren VM intermitente durante un largo periodo de tiempo cuando la VMNI no es efectiva.

Fallo del destete de la VM invasiva.

VM: Ventilación mecánica. VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.



FIGURA 3. Radiografía de tórax en proyección posteroanterior tras la realización de una toracoplastia.

con fallo respiratorio crónico. A pesar de esto, se ha observado que los ventiladores de soporte de presión tienen mayor aceptación, tolerancia y control de la hipoventilación y desaturaciones nocturnas al compensar las pequeñas fugas aéreas y tener un trigger de alto flujo que favorece la adaptación al ventilador. Por el contrario, la BIPAP tiene limitada las presiones y en ocasiones no corrige las alteraciones del intercambio gaseoso.

Entre los beneficios del uso de VMNI en pacientes con enfermedades toracógenas están la mejoría de la calidad de vida, la reducción de ingresos y estancias hospitalarias y una supervivencia cercana al 80% a los 5 años, siendo esta mayor en pacientes con cifoescoliosis que en aquellos con secuelas de tuberculosis.

Distrofia muscular de Duchenne

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X en la que hay ausencia del gen

codificador de la distrofina, con sustitución progresiva de fibras musculares por tejido adiposo y conectivo. Cursa principalmente con debilidad muscular progresiva y altera la función bulbar en las fases finales de la enfermedad, provocando fallo respiratorio, que es la primera causa de muerte en estos pacientes. La debilidad muscular puede originar ineficacia de la tos y disminución de la ventilación con riesgo de neumonías, aspiraciones o atelectasias. Estas complicaciones son más frecuentes durante el sueño con fenómenos de hipoventilación alveolar, hipopneas o apneas. Por tanto, es esencial una correcta valoración periódica de la función muscular y respiratoria para poder adoptar las medidas terapéuticas más adecuadas.

El tratamiento de la DMD con VMNI puede proporcionar beneficios al disminuir la hipoventilación nocturna y la insuficiencia respiratoria, mejorando así la calidad de vida y disminuyendo la morbimortalidad asociada (infecciones respiratorias de repetición, aspiración y fallo respiratorio).

En presencia de hipoxemia e hipoventilación es preferible el uso de ventiladores volumétricos o de doble presión (BIPAP), siendo necesaria una adecuada titulación de los niveles de presión que corregirá las alteraciones nocturnas y mejorará el intercambio gaseoso durante el día. Los dispositivos de una presión (CPAP) solo son eficaces en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS).

En fases avanzadas estos pacientes acaban necesitando soporte ventilatorio continuo, surgiendo la necesidad, en muchos casos, de practicar una traqueotomía proporcionando mayor seguridad en la ventilación y facilidad en la aspiración de secreciones.

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa de primera y segunda motoneurona, de curso progresivo, que inicialmente produce debilidad de la musculatura distal de forma asimétrica y aproximadamente a los tres años de evolución produce la muerte por parálisis de los músculos respiratorios. La insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte en la ELA. Estos pacientes no suelen cursar con insuficiencia respiratoria aguda ya que la disnea o los signos de hipoventilación alveolar se van presentando de forma subaguda asociados a la debilidad muscular.

La VMNI aumenta la supervivencia en pacientes con ELA y está indicada en caso de hipoventilación alveolar, insuficiencia respiratoria aguda, capacidad vital forzada menor de 1000 ml y presiones musculares inferiores al 30%. A pesar de esto, la decisión de cuando iniciar tratamiento con VMNI no está clara y debe consensuarse con el paciente y su entorno familiar.

En estos pacientes también se pueden utilizar respiradores volumétricos y de doble presión, pero presentan mayor dificultad de adaptación y cumplimentación, rechazando o no tolerando la VMNI aproximadamente el 50% de los pacientes. Esta intolerancia y el riesgo de muerte son mayores en pacientes con afectación bulbar donde debe valorarse el uso de la VMNI a través de traqueotomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Vito EL, Suárez AA, Díaz Lobato S, Nauffal Manzur D, Pérez Fernández AM. Ventilación no invasiva en las enfermedades neuromusculares I. En: Esquinas AM. Ed. Consensos clínicos en ventilación mecánica no invasiva. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2008. p.349-54.
2. Estopa R, Villasante C, se Lucas P, Ponce de León L, Mosteiro M, Masa JF, et al. Normativa sobre la ventilación mecánica a domicilio. Arch Bronconeumol 2001; 37: 142-50.
3. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, Schroth M, Sharma G, Sievers L, Silvestri JM, Sterni L; American Thoracic Society. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 456-65.
4. Jareño Esteban JJ, Arias Arias EM, de Granda Orive JI. Ventilación mecánica no invasiva en las enfermedades neuromusculares y deformidades de la caja torácica. En: de Lucas Ramos P, Lareño Esteban JJ, eds. Ventilación mecánica no invasiva. Monografías Neumomadrid. Madrid: Ergon; 2007. p.99-115.
5. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, Hess D, Hubmayer RD, Scheinhorn DJ; American College of Chest Physicians; 6. American Association for Respiratory Care; American College of Critical Care Medicine. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. Chest 2001; 120(Suppl 6): 375S-95S.
6. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. Respir Care 2006; 51: 1016-21.
7. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Simonds A, Polkey MI. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. Thorax 2005; 60: 754-60.
8. Servera E, Sancho J. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 2006; 5: 291-2.
9. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. Eur Respir J 2002; 20: 480-7.
10. Winck JC, Gonçalves MR, Lourenço C, Viana P, Almeida J, Bach JR. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. Chest 2004; 126: 774-80.

33. Nódulo pulmonar solitario

E. Fernández Martín, R. M^a Sánchez Muñoz,
J. Calatayud Gastardi, A. J. Torres García

INTRODUCCIÓN

Por nódulo pulmonar solitario (NPS) se entiende todo aumento de densidad en el parénquima pulmonar, de forma redondeada u ovalada, menor de 3 cm de diámetro, y sin otras anomalías asociadas. El NPS aparece en un 0.09 - 20% de las radiografías simples de tórax, según distintos autores, la mayoría de las veces como hallazgo casual. La etiología benigna más frecuente es el granuloma tuberculoso (hasta un 80%) seguido del hamartoma (10%), si bien la etiología maligna de la lesión nunca debe desestimarse, ya que oscila entre un 10 y un 70% de los casos según diferentes series. Otros procesos más raros, como granulomas no infecciosos u otros tumores benignos comprenden un 10% de los casos.

EVALUACIÓN INICIAL

Inicialmente debe realizarse un análisis detallado de las características del NPS en la radiografía de tórax, comprobando si la lesión corresponde a un verdadero NPS o se trata de un artefacto o de una superposición de otras estructuras. Para ello pueden realizarse proyecciones adicionales (lateral, lordótica, oblicua) y se pueden marcar determinadas lesiones cutáneas con material radioopaco. Se debe comparar la imagen actual con radiografías previas si se dispone de ellas, para valorar crecimiento de la lesión o variaciones en su morfología.



Aunque la radiografía de tórax sirve la mayoría de las veces para valorar el tamaño, bordes, calcificaciones... del NPS, es la TAC la que mejor nos define las características del nódulo, y gracias a su mayor sensibilidad y espe-

cificidad, nos confirmará la presencia del mismo y la existencia de otras lesiones asociadas.

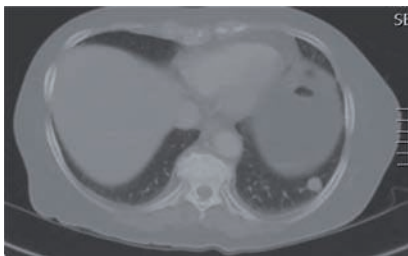
La estabilidad en el tamaño de un nódulo en la radiografía de tórax o en la TAC durante al menos 2 años, se considera un indicador de benignidad. Se define como tiempo de duplicación de un nódulo el tiempo necesario para que dicho nódulo duplique su volumen, lo que supone un incremento de un 26% en su diámetro. En el caso de los nódulos malignos, el tiempo de duplicación suele estar comprendido entre los 30 y los 400 días. Un tiempo de duplicación menor de 30 días o mayor de 400 suele indicar benignidad.

DATOS CLÍNICOS:

La historia clínica del paciente nos ayudará en una primera aproximación para saber si la etiología de la lesión es benigna o maligna. Pacientes mayores de 55 años, varones, con historia de tabaquismo, tienen mayor probabilidad de que el nódulo sea de etiología maligna. Asimismo una historia de pérdida de peso, tos o hemoptisis nos debe hacer sospechar la malignidad del nódulo. Por otro lado, antecedentes de contacto tuberculoso, fiebre, tos o esputos verdosos nos debe hacer pensar en la posibilidad de un proceso infeccioso. Será importante también analizar la presencia de otros procesos malignos concomitantes o la sospecha de ellos (p.e hematococia). La exploración física también nos puede ayudar a orientar la etiología del nódulo. La presencia de acropaquias, adenopatías cervicales, supraclaviculares o axilares pueden indicar una etiología maligna del mismo.

EVALUACIÓN MORFOLÓGICA

Un tamaño mayor del nódulo nos indica mayor probabilidad de malignidad. El 80% de los nódulos benignos son menores de 2 cm de diámetro. Sin embargo, el 42% de los nódulos malignos son menores de 2 cm y el 15% son menores de 1 cm (Foto 2).



Los bordes espiculados se asocian a una alta probabilidad de malignidad (88 – 94% de los casos). Asimismo, bordes lobulados o irregulares son más característicos de patologías malignas, aunque un 21% de los nódulos de etiología maligna tienen bordes lisos bien definidos (esto es muy característico de las metástasis).

Una densidad homogénea aparece en el 55% de los nódulos benignos y en el 20% de los malignos. Las pseudocavitaciones y el broncograma aéreo sugieren carcinoma bronquiloalveolar o linfoma. Las cavitaciones aparecen tanto en nódulos malignos como en benignos. Son las características de la pared las que nos ayudan a diferenciar estos casos. Los nódulos benignos cavitados suelen tener paredes lisas y finas, menores de 4 mm. Los nódulos malignos cavitados suelen ser de paredes irregulares y gruesas, mayores de 16 mm. La presencia de grasa en el interior del nódulo es bastante característica de hamartoma.

La presencia de calcificaciones en el interior de un nódulo suele ser indicativa de benignidad (patrones de distribución central, difusa, laminada o concéntrica y en palomitas de maíz). Sin embargo, hasta un 6% de las neoplasias de pulmón y los tumores carcinoides presentan calcificaciones. En estos casos, suelen ser calcificaciones puntiformes, excéntricas, amorfas o difusas.

CÁLCULO DE LA PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD:

Sólo podemos considerar benigno el NPS en el que se ha demostrado estabilidad o ausencia de crecimiento radiológico durante al menos 2 años, y el que presenta un tipo de calcificación benigna en la TAC. El resto de NPS se consideran de naturaleza indeterminada, y en ellos ha de calcularse la probabilidad de malignidad (Pca) según un análisis Bayesiano. (www.chestx-ray.com/SPN/SPNProb.html). Este tiene como objetivo estimar cuantitativamente la probabilidad de que un NPS sea maligno, en función de una serie de características clínicas (edad, tabaquismo, hemoptisis, historia previa de cáncer) y radiológicas (diámetro, espiculaciones, localización, tasa de crecimiento, cavitación, grosor de la pared y calcificación). La probabilidad de malignidad (Pca) condiciona la realización de otras exploraciones complementarias, así como la actitud terapéutica según un algoritmo de actuación (Figura 1).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

TAC con contraste

El grado de realce de un nódulo pulmonar se relaciona directamente con la vascularización y la malignidad del mismo. La captación de contraste del nódulo se puede medir realizando cortes finos del mismo antes y después de la administración de contraste intravenoso. Un aumento de la atenuación del nódulo menor de 15 UH es muy sugerente de benignidad. Un realce del nódulo mayor de 20 UH, indica malignidad con una sensibilidad del 98%, especificidad del 73% y fiabilidad del 85%. Algunos nódulos de origen inflamatorio o infeccioso pueden dar falsos positivos. Esta técnica no es fiable para nódulos de diámetro < 8 mm, nódulos cavitados o con necrosis central.

PET

La mayoría de los tumores pulmonares tienen una captación de FDG-18 (un análogo de la glucosa) mayor que el tejido normal. El PET tiene una sensibilidad para detectar malignidad de un 89 – 100%, una especificidad de un 79 – 100% y una fiabilidad de un 89 – 100%. Se han descrito falsos

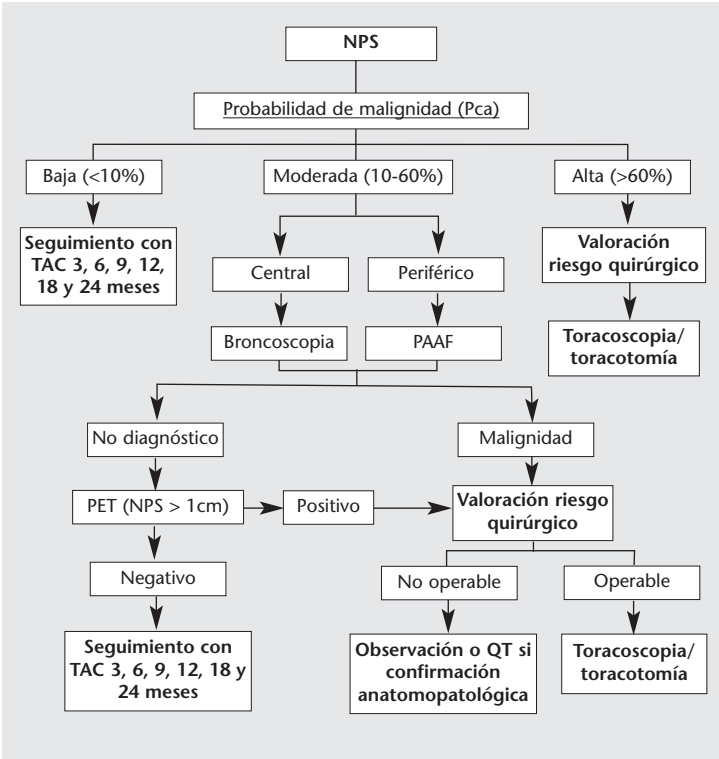


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico ante un NPS.

negativos en el caso de carcinomas bronquioloalveolares, tumores carcinoides y en tumores menores de 1 cm de diámetro. Procesos inflamatorios o infecciosos como la tuberculosis, la histoplasmosis y los nódulos reumatoideos pueden dar falsos positivos.

Broncoscopia

La sensibilidad para detectar malignidad de un NPS oscila entre un 20 y un 80% dependiendo del tamaño del nódulo, su localización y su proximidad al árbol bronquial. En nódulos menores de 1.5 cm la sensibilidad es del 10%, y aumenta hasta un 40 – 60% en nódulos de 2 a 3 cm de diámetro. En casos en los que el nódulo está en contacto con el árbol bronquial, la sensibilidad es de un 70%, siendo aún mayor si la localización es central.

PAAF

La sensibilidad de esta prueba para detectar malignidad es de un 80 – 95%, y la especificidad de un 50 – 88%, con un VPP de 98.6% y un VPN de

Nódulo pulmonar solitario

96.6%. En nódulos menores de 2 cm, la sensibilidad de la PAAF para detectar malignidad es mayor de un 60%.

Toracoscopia / toracotomía

La realización de una u otra técnica quirúrgica depende fundamentalmente de la localización del nódulo. En el caso de nódulos periféricos, es de elección la vía toracoscópica, apoyada por su baja morbilidad, menor estancia hospitalaria y mayor confort postoperatorio. Si la localización del nódulo es central, será de elección la toracotomía de inicio.

NÓDULO PULMONAR DE PEQUEÑO TAMAÑO:

Con frecuencia se detectan nódulos pulmonares menores de 1 cm en los estudios de TAC torácico. Con la introducción de los estudios multicorte, la capacidad de detección de estos nódulos aumenta. En 2005 la Sociedad Fleischner propuso unas nuevas guías de seguimiento y actuación ante casos de nódulos indeterminados < 8 mm detectados de forma casual en pacientes de 35 años o mayores asintomáticos (Tabla 1).

TABLA 1. Recomendaciones de actuación en nódulos < 1 cm detectados de forma casual en pacientes asintomáticos.

TAMAÑO	PACIENTES DE BAJO RIESGO	PACIENTES DE ALTO RIESGO
1 – 4 mm	No seguimiento	TAC a los 12 meses
4 – 6 mm	TAC a los 12 meses	TAC a los 6 – 12 meses y a los 18 – 24 meses
6 – 8 mm	TAC a los 6 – 12 meses y a los 18 – 24 meses	TAC a los 3 – 6 meses, a los 9 – 12 meses y a los 24 meses
> 8 mm	TAC a los 3, 9 y 24 meses. TAC dinámico con contraste, PET y/o biopsia	TAC a los 3, 9 y 24 meses. TAC dinámico con contraste, PET y/o biopsia

*Pacientes de bajo riesgo: no fumadores y sin otros factores de riesgo.

*Pacientes de alto riesgo: fumadores o con otros factores de riesgo.

*Nódulos de vidrio esmerilado y los parcialmente sólidos pueden requerir un seguimiento mayor para excluir adenocarcinomas de crecimiento lento.

Estas recomendaciones no se deberían aplicar en los siguientes casos:

- En pacientes con sospecha o presencia de tumor maligno previo que pueda metastatizar en pulmón puede estar indicado un seguimiento con TAC más frecuente.

- En pacientes jóvenes, menores de 35 años, el carcinoma primario de pulmón es raro (menor de 1% de todos los casos), y el riesgo debido a la irradiación es mayor que en pacientes de más edad. En estos pacientes, si no existe tumor maligno a otro nivel, será suficiente con realizar un TAC de control a los 6 – 12 meses.

- En pacientes con fiebre neutropénica puede ser necesario un seguimiento más estrecho, ya que la presencia de un pequeño nódulo pulmonar puede indicar una infección activa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20: 43 – 58.
2. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 2000; 20: 59 – 66.
3. Fletcher JW. PET scanning and the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14: 268 – 274.
4. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA, Fishman EK, Siegelman SS. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis and Management. *Chest* 1987; 91: 128 – 133.
5. Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelevitz D, Henschke CI. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 2004; 125: 1522 – 1529.
6. Ost D, Fein A. Management strategies for the solitary pulmonary nodule. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10 (4): 272 – 278.
7. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, Viggiano RW, Pairolero PC, Trastek VF. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 173 – 186.
8. Tang AWK, Moss RJH, Robertson RJH. The solitary pulmonary nodule. *European Journal of Radiology* 2003; 45: 69 – 77.
9. Yankelevitz DF, Wisnivesky JP, Henschke CI. Comparison of biopsy techniques in assessment of solitary pulmonary nodules. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2000; 21: 139 – 148.
10. Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, Müller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991; 179: 469 – 476.

34. Traumatismos torácicos

S. Amor Alonso, R. Moreno Balsalobre,
L. Jiménez Hiscock, C. Simón Adiego

Por traumatismo torácico (TT) se entiende aquél que se produce sobre la caja torácica, con afectación de ésta o de las estructuras en ella contenidas.

Son una causa importante de morbimortalidad, siendo los responsables del 25% de las muertes debidas a traumatismos y contribuyen en el fallecimiento del paciente en otro 25%.

Tal puede ser la gravedad de los mismos que un gran número de fallecimientos se producen antes de la llegada a un centro sanitario, debido a las lesiones en grandes vasos, corazón o el árbol traqueobronquial.

Aproximadamente el 85% se manejan de manera sencilla y tan sólo el 15% restante precisa de una intervención quirúrgica de mayor o menor índole. Tanto es así, que algunas lesiones torácicas que pueden comprometer la vida del paciente se tratan sencillamente mediante el control de la vía aérea o con la colocación de un drenaje torácico.

En el mundo occidental, la causa más frecuente de TT son los accidentes de tráfico (75-80% según las series), principalmente en población joven y dado el aumento de la esperanza de vida, hay una gran cantidad de población anciana expuesta a accidentes casuales y domésticos.

Generalmente, los dividimos en abiertos o cerrados (dependiendo si existe lesión con solución de continuidad de la pleura parietal) y en torácicos puros o politraumatismos.

La evaluación de las lesiones torácicas tan sólo es una parte de la evaluación del politraumatismo, no debemos pasar por alto la asociación de los TT con traumatismos craneoencefálicos o con traumatismos abdominales.

El diagnóstico de las lesiones torácicas comienza con una historia clínica cuidadosa y la exploración física del paciente.

El averiguar las características y circunstancias del accidente nos aporta pistas sobre los posibles daños sufridos y la gravedad o extensión de los mismos.

Como en todo paciente politraumatizado, seguir el ABC de la exploración física nos permitirá no obviar datos patológicos relevantes.

TABLA 1. Evaluación del paciente con traumatismo torácico.

Diagnóstico inmediato:	Diagnóstico precoz:
Obstrucción de la vía aérea	Laceración aórtica
Neumotórax abierto	Laceración traqueobronquial
Neumotórax a tensión	Contusión miocárdica
Hemotórax masivo	Desgarro diafragmático
Volet costal	Lesión-perforación esofágica
Taponamiento cardíaco	Contusión pulmonar

CLASIFICACIÓN DE LOS TT:

Abiertos:

Son aquellos en los que hay una solución de continuidad en la pared torácica, con afectación de la pleura parietal.

Se producen, generalmente, por heridas de arma blanca o de fuego, produciendo lesiones en el trayecto de la agresión y son menos frecuentes en nuestro medio.

Cerrados

Son aquellos en los que no existe una solución de continuidad en la pared torácica.

Las lesiones se producen principalmente por la energía transmitida durante el traumatismo. Son los que se atienden con mayor frecuencia en una sala de urgencias de nuestro medio y las causas más importantes son los accidentes de tráfico y las agresiones en gente joven y los accidentes casuales y domésticos en ancianos.

LESIONES TORÁCICAS

Las estructuras torácicas que pueden lesionarse son:

- 1.- Pared torácica (tanto partes blandas como óseas).
- 2.- Pleura o espacio pleural.
- 3.- Parénquima pulmonar.
- 4.- Árbol traqueobronquial.
- 5.- Diafragma.
- 6.- Esófago.
- 7.- Corazón y grandes vasos.

Pared torácica

La afectación de la pared torácica suele ser la más frecuente, refiriendo en torno al 50% de los pacientes dolor torácico asociado o no a disnea de mayor o menor entidad.

En la evaluación de las lesiones, no deben faltar nunca las exploraciones con Rx simple en proyecciones básicas (PA y lateral de tórax) y algunas específicas dependiendo del lugar más o menos localizado del traumatismo (parrilla costal, oblicuas, Rx de esternón).

Así mismo, los estudios analíticos sanguíneos serán de obligada extracción en traumatismos esternales (con extracción seriada de enzimas cardíacas), así como la obtención de tantos EKG como sean necesarios, al igual que en traumatismos bajos en los que puede haber afectación de vísceras abdominales (hígado, bazo, etc.), añadiendo a los estudios mencionados el análisis de la orina del paciente cuando el traumatismo de la pared torácica está próximo a la fosa lumbar.

Con estas exploraciones podremos diagnosticar o descartar lesiones tales como fracturas costales, fractura esternal o contusión cardíaca, e instaurar el tratamiento adecuado para las mismas.

Ya que la mayor parte de las lesiones se producen en la parrilla costal, en la Tabla 2 se indica la actitud a tomar dependiendo de las lesiones observadas.

TABLA 2. Actitud recomendada en el paciente con fracturas costales.

Criterio	Fracturas	Edad	Actitud
Nº de fracturas	≤ 3	>70	Vigilancia 24 horas
	>3	<70	Alta y revisión ambulatoria
Localización	1ª – 2ª	>70	Ingreso hospitalario
	8ª – 12ª	<70	Vigilancia 24 horas*
Fractura asociada de escápula	Cualquiera	Cualquiera	Ingreso hospitalario**
	Cualquiera	Cualquiera	Ingreso hospitalario
Alteración gasométrica (tras adecuada analgesia)	Cualquiera	Cualquiera	Ingreso hospitalario

* Se aconseja la realización de ecografía abdominal.

** Revisión de la afectación vasculonerviosa del miembro superior. Solicitar TAC cervicotorácico.

En nuestro entorno, los criterios que seguimos para determinar el ingreso de un paciente con TT son:

- Fractura de 3 o más costillas.
- Fractura de menos costillas pero con importante dolor.
- Fractura en paciente anciano o con enfermedades asociadas (EPOC).
- Fractura con derrame o neumotórax.
- Fracturas costales asociadas a traumatismo importante, con otras lesiones.
- Traumatismos en anticoagulados (observación hospitalaria).

Para el tratamiento de las contusiones o fracturas costales, se recomienda mantener un reposo relativo, evitando cargar pesos o realizar movimientos bruscos, aplicar calor seco local (manta eléctrica), tomar abundantes líquidos (2-3 L/día) y realizar fisioterapia respiratoria (hinchar globos, incentivador inspiratorio), ya sea en el hospital o en su domicilio.

Hay que instaurar una analgesia importante en estos pacientes, combinando dos fármacos que iremos alternando en su administración a lo largo del día, siempre valorando progresivamente el dolor del paciente, pues la parte más importante del tratamiento es que esté lo suficientemente controlado para que el paciente pueda respirar profundamente y movilizar secreciones y así evitar complicaciones pulmonares, sobre todo infecciosas.

Según Freixinet *et al.*, se considera el número de fracturas costales como un indicador de gravedad de los TT, observándose mayor incidencia de síndromes de ocupación pleural.

Lesiones pleuropulmonares

Neumotórax traumático (simple, a tensión, abierto). La entrada de aire en el espacio pleural se puede producir por una herida abierta que comunica la cavidad torácica con la atmósfera, por una lesión pulmonar producida por una costilla fracturada y desplazada o por un aumento de presión brusca en la cavidad torácica en los traumatismos cerrados.

Dependiendo de la cuantía del neumotórax (Figura 1), estará indicado reposo con o sin oxígeno o la colocación de un tubo de drenaje torácico.

Sin embargo, hay dos urgencias vitales como son el neumotórax a tensión y el neumotórax abierto en los que es necesario el diagnóstico precoz, incluso previo a las pruebas de imagen, y el tratamiento de los mismos a la mayor brevedad posible, ya que debido a la inestabilidad hemodinámica que causan por la desviación de las estructuras vasculares mediastínicas ponen en peligro rápidamente la vida del paciente.

En condiciones normales, un drenaje torácico eficaz es suficiente para solventar estos procesos. El déficit de reexpansión pulmonar y la fuga aérea persistente han de hacer sospechar la presencia de una rotura del árbol traqueobronquial.

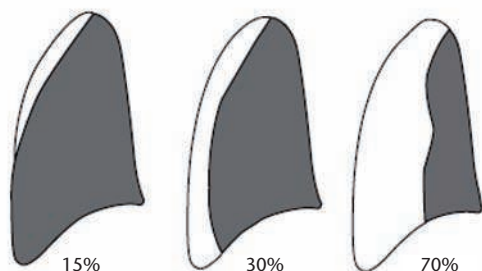


FIGURA 1. Cuantificación de neumotórax.

Hemotórax traumático: Se produce acúmulo de sangre en la cavidad torácica, proveniente principalmente de una lesión del hilio pulmonar o de los vasos de la pared costal, siendo necesaria la colocación de un drenaje torácico de manera urgente (siempre dependiendo de la cuantía del mismo y de la evolución de las Rx de tórax, analíticas y situación clínica del paciente), cesando la mayoría una vez lograda la reexpansión pulmonar.

Una salida inicial de sangre superior a 1500 ml y con repercusión hemodinámica o un ritmo de drenaje superior a 200 ml/h durante 3-4 horas, son indicación de intervención quirúrgica urgente.

Contusión pulmonar: Es la lesión más frecuente del pulmón, caracterizada histológicamente por edema intraalveolar y hemorragia, con consolidación secundaria del parénquima pulmonar.

En la Rx de tórax se observan infiltrados algodonosos que se van instaurando entre las 6 y las 12 primeras horas tras el traumatismo, con una duración aproximada de una semana. El mejor método para evaluarlo es la TAC.

Los pacientes con contusión pulmonar deben ser hospitalizados con monitorización respiratoria y cardiovascular, llegando a ser necesario su ingreso en una UCI para control del dolor, tratamiento antibiótico, fisioterapia respiratoria y mantener una $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg.

Virgós *et al.* y Freixinet *et al.* demostraron que la presencia de contusión pulmonar, su repercusión hemodinámica y la necesidad de iniciar ventilación mecánica o aumentar los valores de la PEEP son factores de gravedad y pronóstico de los TT.

Lesiones del árbol traqueobronquial

Las lesiones del árbol traqueobronquial se producen por heridas penetrantes o por traumatismos cerrados, en este caso por un mecanismo de arrancamiento.

En estos casos, cerca del 80%, las lesiones se producen a unos 2.5cm de la carina principal y en el lado derecho o en el origen de los bronquios lobares superiores, sobre todo con lesión de la membranosa.

Requiere una alta sospecha clínica en base a la presencia de disnea intensa e importante trabajo respiratorio. A la exploración, destaca el enfisema subcutáneo y la disminución del murmullo vesicular si está presente un neumotórax.

En las pruebas de imagen podremos objetivar la presencia de enfisema subcutáneo, neumotórax, neumomediastino, etc. pero la fibrobroncoscopia es la herramienta con la que alcanzaremos el diagnóstico definitivo, pues podremos localizar la lesión y dependiendo de su extensión decidir el tratamiento a seguir.

Un detalle característico es que si colocamos un tubo torácico por presencia de neumotórax, observaremos fugas aéreas muy importantes y persistentes.

Dependiendo de la situación clínica del paciente y de las características de la lesión, el tratamiento puede ser conservador o ser necesaria la intervención quirúrgica con reparación de la lesión.

Lesiones diafragmáticas

Las lesiones del diafragma implican un traumatismo de alta energía, aunque la causa más frecuente es un traumatismo penetrante, y se producen principalmente en el lado izquierdo, en la región posterior, con herniación de vísceras abdominales hacia el tórax. El hemidiafragma derecho es menos susceptible de lesionarse por encontrarse protegido por el hígado.

La clínica puede incluir síntomas respiratorios o digestivos.

Hay que sospechar su diagnóstico y puede ser confirmado con TAC, RM o tránsitos digestivos.

Si su diagnóstico es precoz, está indicada la reparación por vía abdominal, pero si el diagnóstico es diferido, es preferible la vía torácica, ya que pueden existir adherencias pleurales que compliquen la reparación.

Lesiones esofágicas

La rotura esofágica es poco frecuente y suele presentarse con dolor y disfagia. Las pruebas de imagen pueden mostrar enfisema subcutáneo, neumotórax, neumomediastino...y si no son diagnosticadas a tiempo pueden derivar en mediastinitis.

Normalmente, su tratamiento es quirúrgico, de mayor o menor extensión dependiendo de las características de la lesión.

Lesiones cardíacas y de grandes vasos.

Las lesiones de estos órganos pueden ocasionar grandes hemorragias, roturas valvulares o septales que produzcan la muerte del paciente en poco tiempo.

Pueden producirse contusiones miocárdicas, arritmias, lesiones coronarias sin taponamiento cardíaco que suelen responder al tratamiento conservador.

En el caso del taponamiento cardíaco por hemorragia contenida, encontraremos en estos pacientes la triada de Beck (ingurgitación yugular, hipotensión arterial y velamiento de los ruidos cardíacos), indicación clara de intervención quirúrgica urgente para reparar la lesión.

En casos de rotura traumática de la aorta, la mayor parte de los pacientes mueren. Si la rotura está contenida, hay diversos signos radiológicos que pueden ayudarnos en el diagnóstico:

- Ensanchamiento mediastínico.
- Opacificación de la ventana aortopulmonar.
- Desviación de la tráquea.
- Depresión o verticalización del bronquio principal izquierdo.
- Engrosamiento apical izquierdo.

Así mismo, otras pruebas como el ecocardiograma transesofágico también pueden ayudarnos al diagnóstico.

Su tratamiento puede ser endovascular, en pacientes que se encuentran estables hemodinámicamente y la rotura es diferida.

Sin embargo, hay una serie de lesiones en las que el tratamiento quirúrgico es el de elección y urgente:

- Roturas valvulares con insuficiencia ventricular izquierda aguda.
- Roturas cardíacas y pericárdicas.
- Rotura aórtica no tratable de modo endovascular.
- Taponamiento cardíaco.

CONCLUSIÓN: Los TT son una patología frecuente en nuestro medio, variables en cuanto a la gravedad y la población afecta y causa muy importante de morbi-mortalidad, por lo que han de ser evaluados y tratados a la mayor brevedad posible, ya sea de modo conservador o quirúrgico para evitar o reparar daños agudos y para solventar las posibles complicaciones de ellos derivadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. G.A. Patterson, J.D. Cooper, J. Deslauriers, A. E. Lerut, J. D. Luketich, T. W. Rice. Pearson's thoracic and esophageal surgery. 3rd edition. 1721-1794.
2. J. A. Caminero Luna, L. Fernández Fau, et al. Manual de neumología y Cirugía Torácica. Volumen 2. 1585-1620.
3. R. Moreno Balsalobre, F. Ramasco Rueda, et al. Manual de anestesia y medicina perioperatoria en Cirugía Torácica. 2009. 633-658.
4. J. H. Calhoon, et al. Management of thoracic trauma. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Vol 20, Nº 1. Spring 2008.
5. B. Virgós Señor, A. C. Nebra Puertas, C. Sánchez Polo, A. Broto Civera, M. A. Suárez Pinilla. Marcadores pronósticos en los pacientes con traumatismo torácico cerrado. Arch Bronconeumol 2004; 40(11): 489-94.

6. J. Freixinet, et al. Indicadores d gravedad een los traumatismos torácicos. Arch Bronconeumol. 2008; 44(5): 257-62.
7. E. Carreras González, G. Carreras González, R. Álvarez Pérez. Traumatismos torácicos graves. Revisión de 39 casos. An Pediatr (Barc). 2007; 67(6): 553-8.
8. A. Esteban Hernández. Lesiones diafragmáticas, cardiovasculares y traqueobronquiales en los traumatismos torácicos cerrados. Cir Esp 2000; 67: 469-476.
9. F. González Aragoneses, et al. Cirugía Torácica. Med Clin (Barc). 2005; 124(Supl 1): 31-3.
10. J. Cerón Navarro, et al. Rotura diafragmática traumática. Arch Bronconeumol. 2008; 44(4): 197-203.
11. A. García-Navarro, et al. Rotura traumática del diafragma. Cir Esp. 2005; 77(2): 105-7.
12. M. Jesús Rabaza, P. Pablo Alcázar, P. Pardo, C. Touma. Hernia pulmonar traumática. Radiología 2001; 43(7): 350-352.
13. F. José Sánchez del Valle, L. Zubiaga Toro, S. Ortiz, M. Romero Simó, F. Lluís Casajuana. Rotura traumática del diafragma derecho y lesión iatrogénica por drenaje torácico correctamente colocado. Cir Esp. 2008; 84(6): 338-46.
14. M. Galindo Dobón, C.A. Serrano Gállego, N. Busquets Vallbona, J. Majó Llopart. Alteraciones electrocardiográficas en un paciente con traumatismo cardíaco. Aten Primaria 2003; 32(8).
15. P. Caro Aguilera, R. Peiró Aranda, E. Pérez Ruiz, F. Rodríguez Amuedo, J. Pérez Frías. Hemoptisis tras maniobra de Heimlich. An Pediatr (Barc). 2008; 68(5): 525-39.
16. B. Nacle López, I. Ostabal Artigas. Politraumatismo craneoencefálico, toracicoabdominal y medular. Medicina Integral, Vol. 38, Núm. 6, Octubre 2001.
17. J. Hernández-Enríquez, V. Rodríguez-Fernández, J. Sánchez-Navarro. Fractura-luxación de hombro con fragmento intrapulmonar de la cabeza humeral. Rev. esp. cir. ortop. traumatol. 2008; 52:110-2.
18. A. Gómez-Caro, F. J. Moradiellos, V. Díaz-Hellín, E. J. Larrú, C. Marrón y J. L. Martín de Nicolás. Lesión traqueal por puñalada cervical. Cir Esp. 2005; 78(1): 53-4.
19. Y. Carrascal Hinojal, J. J. Legarra Calderón, G. Pradas Montilla. Insuficiencia cardíaca secundaria a rotura traumática de la válvula aórtica. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 797-798.
20. J. A. Asensio, G. O'Shanahan, P. Petrone, D. Costa, A. Robin-Lersundi y B. J. Kimbrell. Toracotomía de emergencia: una evaluación crítica de la técnica. Cir Esp 2004; 75(4): 171-8.
21. J.M. Muñoz Aranda, M. Rodríguez Calero, G. Parra Sagera, C. Augusto Rendo. Estudio de un caso de traumatismo torácico punzante, con perforación del ventrículo derecho y taponamiento cardíaco. Radiología. 2006; 49(3): 198-200.
22. D. Cabezalí Barbancho, J.L. Antón-Pacheco Sánchez, I. Cano Novillo, A. García Vázquez, M. López Díaz, M. Benavent Gordo. Laceración traqueal producida por un traumatismo cervical cerrado An Pediatr (Barc) 2005; 63(1): 77-88.

35. Tratamiento de las malformaciones respiratorias más frecuentes

R. Vicente Verdú, J. Cardenas Gómez,
Y. Bellido Reyes, P. Díaz-Agero

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL PULMÓN

Estas comprenden una gran variedad de defectos que van desde la agenesia pulmonar hasta los quistes simples. Pueden ser asintomáticas y evolucionar a condiciones críticas en el periodo neonatal. El diagnóstico (Dx) se puede realizar a través de ultrasonografía durante el 2º o el 3º trimestre de la gestación, pero algunas al ser silentes se diagnostican de forma casual por medio de Rx de tórax. En muchos casos la *única* terapia es la cirugía, pero en un porcentaje no desdeñable se adopta una conducta expectante, a la espera de cambios radiológicos y/o clínicos que determinen la actuación quirúrgica.

Desarrollo embriológico del pulmón

Para comprender estos defectos es pertinente saber el desarrollo pulmonar en la edad fetal. En la 3ª semana de gestación las *yemas* pulmonares se originan del *intestino anterior primitivo*. En la 8ª semana se identifican 5 estructuras *prelobulares* que originarán los lóbulos maduros, en este periodo las estructuras vasculares se incorporan al *pulmón embrionario*. Las arterias suelen tener igual distribución que los bronquios, al contrario que las venas. En el periodo *pseudoglandular* (6ª-16ª semana) se originan las vías aéreas principales y en el *canalicular* (28ª semana) se desarrolla la membrana alveolocapilar. Finalmente en el periodo *alveolar*, (hasta los 8 años) madura el árbol bronquial distal.

Fallo en el desarrollo de la yema pulmonar

La *agenesia* pulmonar se asocia (especialmente si es derecha) a otros defectos congénitos: *Ductus arterioso* persistente, *foramen ovale*, *atresia esofágica* y/o *fistula traqueoesofágica*, de los que depende el pronóstico. El crecimiento compensatorio del pulmón residual, hace de esta una enfermedad *asintomática* en muchos casos, por lo que el Dx suele ser casual tras una Rx de tórax.

En la *aplasia* pulmonar existe una obstrucción bronquial que predispone a infecciones recurrentes por la atelectasia distal que genera.

La *hipoplasia* supone el desarrollo *incompleto* y/o *insuficiente* de uno o ambos pulmones, de causa primaria o en relación a otras enfermedades (hernia ó agenesia diafragmática, Síndrome de Jeune, hidrops fetal). La disminución de la vascularización origina hipertensión pulmonar (HTP), que cursa con cianosis central y distress respiratorio debido al corto circuito derecha-izquierda secundario a ductus arterioso y/o el *foramen ovale* persistente.

Anomalías de la yema pulmonar:

Su causa es una obstrucción bronquial congénita. En algunas circunstancias, puede existir alguna comunicación bronquial, por lo que se encuentra aire en el interior de las lesiones. Este hecho aumenta la probabilidad de infección.

Enfisema lobar congénito (ELC):

Un *efecto válvula* originado durante la gestación, permite la entrada de aire en el pulmón pero no su salida, generando así hiperinsuflación alveolar. Contrario a la forma adulta adquirida (EPOC), no hay destrucción del parénquima pulmonar, tan sólo ampliación del espacio aéreo. Cerca del 50% presenta estenosis y broncomalacias en el bronquio del lóbulo afectado. En menor proporción el ELC es secundario a compresión por arterias pulmonares agrandadas debido, en su mayoría, a corto-circuitos izquierda-derecha como en la tetralogía de Fallot.

Los lóbulos superiores suelen ser los más afectados (40%). El diagnóstico suele hacerse en el primer mes de vida pero puede pasar desapercibido manifestándose en la edad adulta. Puede progresar hasta generar distress respiratorio si la hiperinsuflación es lo suficiente como para comprimir la tráquea. Hay ausencia de ruidos respiratorios y el hemitórax afecto es de mayor tamaño. En la Rx de tórax se observa hiperclaridad del hemotórax afecto, desplazamiento del mediastino y atelectasia compresiva del parénquima sano. El manejo suele ser *expectante*, con vigilancia radiológica. En los pacientes sintomáticos se debe *resecar el parénquima afecto*. La mortalidad quirúrgica ronda el 15% y depende en gran parte de las anomalías asociadas.

Malformación congénita adenoide quística (MCAQ):

Se desarrolla ante una *atresia bronquial segmentaria* asociada a crecimiento displásico del pulmón distal. La MCAQ suele presentarse en los lóbulos inferiores. Puede ser tan grande que impide el desarrollo del pulmón contralateral, situación en la que la supervivencia es muy baja. Los pacientes que nacen con esta anomalía, presentan síntomas respiratorios relacionados con el atrapamiento aéreo, que es secundario a la aparición de *bronquios colaterales*. En pacientes con una enfermedad silente, el diagnóstico suele ser casual; aquellos que empiezan con sintomatología suelen desarrollar infecciones respiratorias de repetición. Según la apariencia macro y microscópica, Stocker clasificó la MCAQ en 3 tipos: *Tipo I* (55%): Grandes espacios quísticos confinados a un solo lóbulo; *Tipo II* (40%): Quistes pequeños (< 20 mm) y múltiples; *Tipo III* (5%): Masa sólida por hiperplasia adeno-matosa, con ausencia de quistes. En los tipos II y III puede haber remisión espontánea.

El tamaño de las lesiones define el pronóstico; en ocasiones es tan grande que genera compresión de estructuras vecinas, polihidramnios e hidrops fetal.

El manejo es controvertido ya que algunas lesiones sintomáticas se resuelven espontáneamente y otras siendo subclínicas tienden a crecer. La MCAQ puede promover la enfermedad neoplásica (*Ca. Bronquioloalveolar y/o epidermoide blastoma pleuropulmonar, rabdomiosarcoma*.) por lo que no es razonable mantener una conducta expectante más allá de un año. La clí-

nica respiratoria progresiva durante el primer año es indicativa de resección pulmonar.

El tratamiento prenatal se instaura al haber evidencia de compresión del pulmón contralateral, polihidramnios o hidrops fetal e incluye el drenaje de los quistes por medio de válvulas pleuroamnióticas, por 5-10 semanas (mortalidad cercana al 30%). También se ha descrito la resección pulmonar (mortalidad > 50%).

Secuestro pulmonar.

Su causa es la ausencia de comunicación traqueobronquial y arterial de un segmento respecto del parénquima normal.

La presentación clínica es variable, encontrándose como factor común (en los sintomáticos) las infecciones pulmonares de repetición. Al tener una vascularización dependiente del sistema arterial sistémico, puede (en el caso de secuestros grandes) desencadenar alteraciones hemodinámicas graves.

Secuestro pulmonar extralobar:

Posee una pleura *propia* de revestimiento (diferente al intralobar), localizándose en la mayoría de los casos en las bases pulmonares. Su vascularización suele depender de la aorta descendente, y el drenaje venoso se realiza por medio de la vena ácigos o la hemiaácigos. Histológicamente es similar a la MCAQ. El diagnóstico en el periodo prenatal se hace con ultrasonografía en la que se aprecia hidrops fetal y/o polihidramnios. En el periodo postnatal el diagnóstico se realiza por medio de Rx de tórax, en la que se observa una imagen de masa. La TC revela el aporte arterial anómalo y define la conducta quirúrgica.

Establecido el diagnóstico el tratamiento es quirúrgico. En la edad fetal se implantan válvulas pleuroamnióticas; pero en el período postnatal requiere la resección completa del secuestro *preservando* el parénquima normal,

Secuestro intralobar:

Definido como un defecto congénito por la mayoría, para algunos es una patología adquirida. Se presume que infecciones de repetición generan pérdida de comunicación con el árbol traqueobronquial, y durante la fase inflamatoria se inicia una vascularización *de novo* procedente de la circulación sistémica.

Suele localizarse en los lóbulos inferiores, *rodeado* por parénquima normal, pero sin diferenciarse del mismo ya que *no posee* pleura propia. El aporte arterial procede de la aorta descendente y el drenaje venoso se realiza a través de la circulación pulmonar. Su tratamiento es siempre quirúrgico tras el diagnóstico y requiere, la resección *completa* del lóbulo comprometido (contrario al extralobar)

Quistes broncogénicos

Se originan antes de la formación embriológica del bronquio. De localización *mediastínica* (66%) o *parenquimatosas*, aunque pueden presentarse en otras zonas. Dentro de los mediastínicos, los carinales son los más frecuentes. Están constituidos por epitelio escamoso o cilíndrico con contenido líquido o mucoso. No contienen aire, salvo manipulación previa o proceso infeccioso activo.

La clínica depende del tamaño, la posición y/o la infección del quiste. Al haber un cuadro obstructivo, hay cambios enfisematosos distales que pueden hacer confundir la enfermedad con la ELC. En cerca del 30% el diagnóstico es casual.

La sintomatología determina la conducta quirúrgica. La resección simple es suficiente en el quiste mediastínico; en los parenquimatosos se debe hacer resección ampliada e incluso lobectomía, con vaciamiento previo si precisa. La cirugía toracoscópica es una opción en los quistes pequeños y mediastínicos.

Malformaciones pulmonares arteriovenosas

Son conexiones anómalas entre arterias y venas que "evitan" la membrana alveolocapilar, generando un corto circuito de derecha a izquierda. Pueden ser *simples, múltiples, bilaterales o difusas*. Las clasificaciones resultan complejas y poco útiles para establecer pronósticos y tratamientos. El cuadro clínico es muy variado e incluye cianosis central, disnea y hemoptisis. Puede manifestarse como accidentes cerebro-vasculares, por émbolos originados en la fístula. El diagnóstico se establece por *angiografía*, que también resulta terapéutica, a través de *embolizaciones*. La cirugía de resección se reserva para los casos que no responden a embolizaciones. La recurrencia por recanalización es cercana al 25%. El trasplante pulmonar puede ser una opción, en última instancia.

Lesión	Localización	Hallazgos RX	Relación H:M	Síntomas	Vascularización
Enfisema lobar	LSI 40%	Lóbulo radiolúcido	2,5:1	Taquipnea	Normal
	LM 35%	Ensanchamiento mediastínico		Distress respi.	
	LSD 20%			Estridor	
MCAQ	Igual en todos	Tipo I: Quistes simples	1:1	Distress Respiratorio	Normal
		Tipo II: Múltiples quistes pequeños			
		Tipo III: Masa sólida			
Secuestro					
Extralobar	Base del LII 80%	Imagen cuneiforme	2:1	Ninguno	Arteria (Aorta descendente)
					Vena (Hemiácigos)
Intralobar	Posterobasal izq. 60%	Quiste o sólido	1:1	Ninguno/ infección	Arteria (Aorta descendente)
					Vena (Vena pulmonar)
Quistes Bronc.					
Mediastínicos	Pericarinales	Masa redondeada	1:1	Ninguno/ Estridor	Normal
Parenquimatosos	Lóbulos inferiores	Contenido aéreo	1:1	Infección/ Estridor	Normal

ANOMALIAS CONGÉNITAS TRAQUEALES**Agnesia traqueal**

La agnesia o atresia traqueal es habitualmente incompatible con la vida o cursa con un corto período de supervivencia tras el nacimiento. Se asocia habitualmente a hipoplasia laríngea y pulmonar, microgastria y en mayor o menor grado existen comunicaciones de la vía aérea con el esófago. El tipo de presentación más común consiste en una agnesia traqueal con bronquios fusionados y comunicados directamente con el esófago en su parte central.

Ningún tratamiento quirúrgico sistemático ha sido descrito debido fundamentalmente a su baja frecuencia de presentación y complejidad y variabilidad en los defectos asociados.

Membrana traqueal congénita

Consiste en una capa mucosa de grosor variable que se sitúa frecuentemente a nivel glótico y sin afectación concomitante del cartílago traqueal. Produce estenosis traqueal parcial que cursa, en la niñez o juventud, con estridor, distress, neumonías de repetición o sibilancias dependiendo del grado de obstrucción. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica fundamentalmente por vía endoscópica.

Traqueomalacia congénita

La malacia traqueal congénita que no se asocia a compresión extrínseca de masas o estructuras vasculares, a fístula traqueoesofágica o a intubaciones orotraqueales prolongadas o traqueostomía es relativamente rara. Se ha relacionado también con enfermedades que cursan con alteración de la formación del tejido conjuntivo. Debido a la debilidad del cartílago traqueal la vía aérea tiende al colapso durante los movimientos respiratorios, especialmente con la tos o el llanto. La porción traqueal más frecuentemente implicada es el tercio distal y cuando los bronquios principales están afectados se habla de traqueobroncomalacia.

La clínica comienza a las pocas semanas de vida con estridor espiratorio que se incrementa con el llanto, la tos, la alimentación e infecciones respiratorias recurrentes. Si la malacia es severa puede asociar estridor bifásico, distress respiratorio, hipoxia y cianosis.

El diagnóstico se basa en la broncoscopia donde se aprecia el mayor o menor colapso de la pared traqueal, que adopta forma de "coma" al aproximarse la pared anterior y posterior durante la espiración.

En la mayor parte de los casos los síntomas ceden al segundo año de vida desarrollando estabilidad de la pared traqueal y el tratamiento se basa en medidas conservadoras. En los casos más graves puede ser necesaria la CPAP, traqueostomía o el tratamiento endoscópico con colocación de stent. La arterioplexia del arco aórtico consigue un ensanchamiento de la pared traqueal a expensas de la suspensión ventral de su pared anterior.

Estenosis traqueal congénita

Las lesiones congénitas de la traquea son poco frecuentes y por lo tanto la experiencia que existe en su manejo es limitada. La estenosis traqueal

congénita va asociada en más de la mitad de los casos a otras malformaciones tales como hernia inguinal, ano imperforado, megauréter, aplasia radial, enfermedad de las membranas hialinas y malformaciones pulmonares y cardíacas. La estenosis distal en forma de anillos cartilagosos completos se asocia en un alto porcentaje de casos al origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda.

La estenosis traqueal congénita se clasifica en tres grupos principales: hipoplasia generalizada, traquea infundibuliforme o en embudo y estenosis segmentaria. Figura 1.

El segmento estenotizado suele estar formado por anillos cartilagosos completos en "O" aunque la longitud de la estenosis y el número de anillos puede ser variable. Suele asociarse también en mayor o menor medida a anomalías bronquiales diversas.

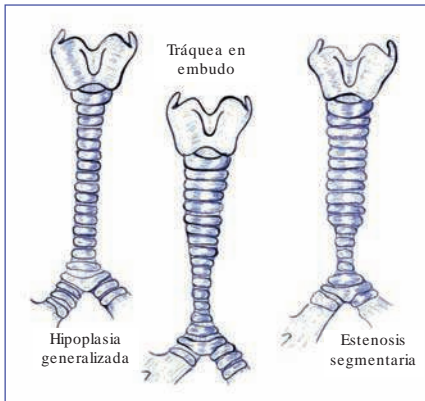


FIGURA 1.

El diagnóstico de la estenosis traqueal congénita se basa en la sospecha clínica. La sintomatología se acompaña de estridor inspiratorio y/o espiratorio, retracción torácica, disnea y tos. Las pruebas diagnósticas nos aportarán información adicional acerca de la extensión, la localización, el diámetro traqueal y patología asociada. Entre ellas destacan la tomografía computerizada, resonancia magnética nuclear, ecocardiografía, arteriografía y broncoscopia.

El tratamiento es quirúrgico en la mayoría de los casos y presenta una elevada mortalidad. Se opta por una actitud conservadora en pacientes seleccionados, con estenosis leves y clínica escasa o ausente. Ésta consiste fundamentalmente en fisioterapia respiratoria, tratamiento antibiótico en caso de infecciones respiratorias y un estrecho seguimiento. Las dilataciones no se aconsejan debido al peligro de ruptura de los anillos traqueales.

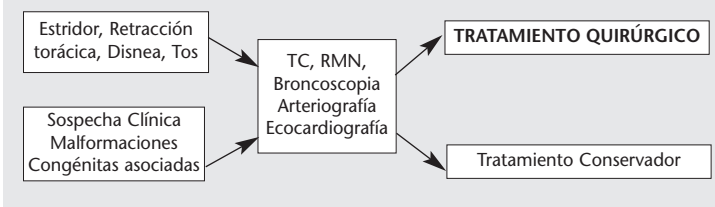
El tratamiento quirúrgico se puede dividir en tres grupos principales:

- Reconstrucción traqueal con tejido traqueal autólogo
 - Resección traqueal más anastomosis
 - Traqueoplastia deslizada
 - Traqueoplastia con injerto traqueal

- Traqueoplastia con tejido autólogo no traqueal
 - Injerto costal
 - Injerto pericárdico
- Transplante traqueal

La resección del segmento estenosado y anastomosis termino-terminal es la técnica de elección en estenosis segmentarias de pequeño tamaño de tal forma que la parte estenótica no supere el 20-30% del total de la longitud traqueal. Para estenosis más extensas la traqueoplastia deslizada es la que mejores resultados ofrece.

ALGORITMO DE ACTUACIÓN ANTE ESTENOSIS TRAQUEAL CONGÉNITA



Compresión traqueal por anillos vasculares

Se incluyen en este grupo un conjunto de patologías vasculares congénitas dependientes del arco aórtico comúnmente denominadas “anillos vasculares” ya que forman un anillo anatómico que causa compresión en mayor o menor medida de la tráquea, esófago o ambos. La sintomatología depende del grado de compresión y comienza habitualmente en la infancia o niñez apareciendo inicialmente obstrucción de la vía aérea por compresión traqueal y más tarde disfagia por afectación esofágica. Su diagnóstico se basa en la clínica y pruebas de imagen, siendo la tomografía computerizada la que más información aporta. El tratamiento es quirúrgico en la mayor parte de los casos consiguiendo buenos resultados.

La clasificación de los anillos vasculares (tabla 1) se basa en características anatómicas generales aunque se debe tener presente que muchas de ellas presentan un alto grado de variabilidad. Los anillos traqueales completos se incluyen en este grupo ya que se suelen asociar en un elevado porcentaje de casos al origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda y producen sintomatología respiratoria similar.

Embriología

En el desarrollo embriológico humano seis pares de arcos aórticos conectan la primitiva arteria dorsal y ventral del embrión como se muestra en la figura 2. Durante el desarrollo normal el primero, segundo y quinto arco desaparecen. El tercer arco en cada lado forma la arteria carótida. La contribución dorsal del sexto arco en el lado derecho involuciona y en el lado izquierdo persiste formando posteriormente el conducto arterioso. La contribución ventral del sexto arco formará la arteria pulmonar de ambos

lados. El cuarto arco derecho también involuciona y el izquierdo formará el cayado aórtico. La formación de todos los tipos de anillos vasculares depende de la preservación o involución de distintos arcos.

TABLA 1. Clasificación de Anillos Vasculares

Anillos Vasculares	Nº Pacientes
Completo	
Doble arco aórtico	105
Arco aórtico derecho	87
Incompleto	
Compresión de la arteria innominada	84
Origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda (sling de la A.pulmonar)	31
Anillo traqueal completo	33
TOTAL	340

CMH Children's Memorial Hospital 1947-2001

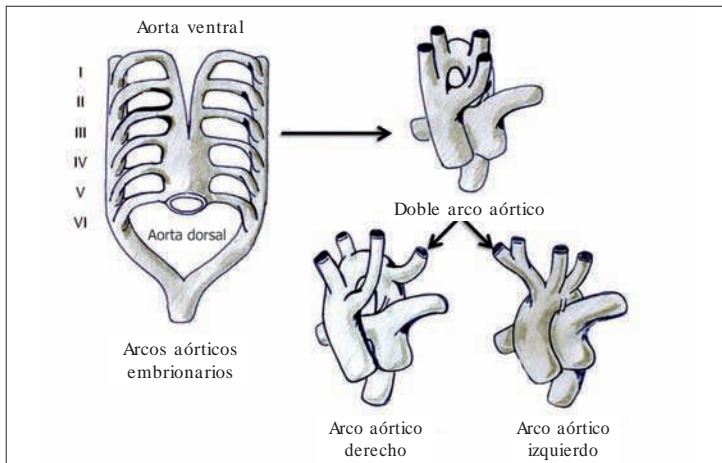


FIGURA 2

Doble arco aórtico

Es el anillo vascular completo más frecuente. Aparece cuando el cuarto arco derecho e izquierdo persisten. La aorta ascendente se divide en dos arcos que discurren alrededor de la tráquea y el esófago rodeándolos y comprimiéndolos y se vuelven a unir en la cara posterior del esófago para formar la aorta descendente (Figura 3). Generalmente ambos arcos son de distinto tamaño y hasta en un 70% de las veces el derecho es dominante sobre el izquierdo.

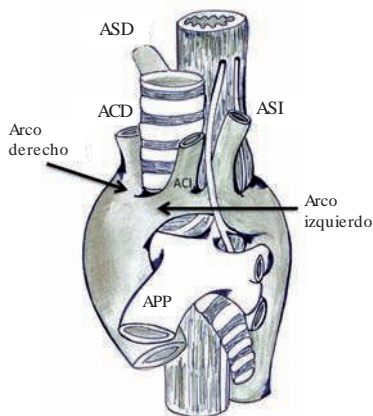


FIGURA 3

Arco aórtico derecho

Se produce cuando el cuarto arco aórtico izquierdo involuciona persistiendo el derecho. Existen dos configuraciones anatómicas posibles Figura 4-1 y Figura 4-2. La primera y más frecuente (65%) es la arteria subclavia derecha retroesofágica y la segunda es la ramificación en espejo.(35%). El anillo vascular queda formado en este caso por el arco aórtico derecho retroesofágico, el ligamento arterioso izquierdo y la arteria pulmonar. En la variedad de ramificación en espejo el ligamento arterioso puede originarse bien de la aorta descendente bien de la arteria subclavia izquierda anterior, en cuyo caso no formará un anillo vascular completo.Figura 4-3. Esta última modalidad se asocia en un 30% de casos a defectos cardíacos congénitos como la tetralogía de Fallot.

Compresión de la arteria innominada

Se define como la compresión anterior de la tráquea por la arteria innominada que, aun existiendo un arco aórtico normal, presenta un origen anómalo más posterior e izquierdo que de costumbre, ascendiendo por mediastino hacia la derecha y comprimiendo la tráquea en su cara anterior.

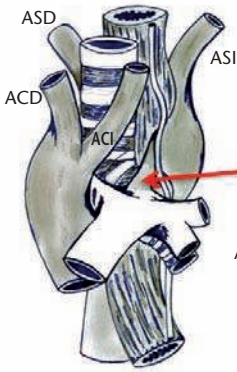


FIGURA 4-1

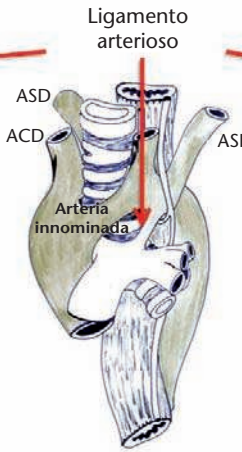


FIGURA 4-3

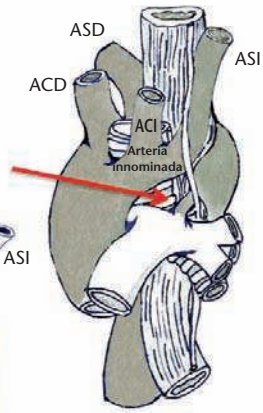


FIGURA 4-2

Origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda

Se origina cuando el pulmón izquierdo embrionario capta la vascularización del sexto arco derecho en vez del izquierdo y por lo tanto el origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda se establece en la cara posterior de la arteria pulmonar derecha, discurriendo por la cara posterior del bronquio principal izquierdo y entre la tráquea y el esófago en dirección al pulmón izquierdo. Figura 5. Se forma así un anillo vascular "sling" que comprime bronquio principal derecho y tráquea. Por razones desconocidas esta malformación suele asociarse la formación de anillos traqueales cartilagosos completos hasta en un 50% que causan estenosis traqueal.

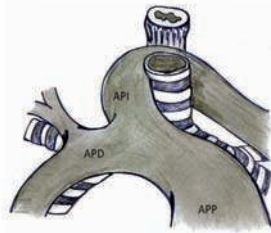


FIGURA 5

Clínica

La sintomatología más frecuente en los pacientes con anillos vasculares congénitos es la relativa a la compresión traqueal y esofágica. Los síntomas respiratorios son los primeros en presentarse y los más frecuentes son estridor, tos e infecciones recurrentes de vía aérea superior. Los síntomas digestivos tales como disfagia tienden a presentarse más tarde cuando el niño comienza a alimentarse con alimentos sólidos.

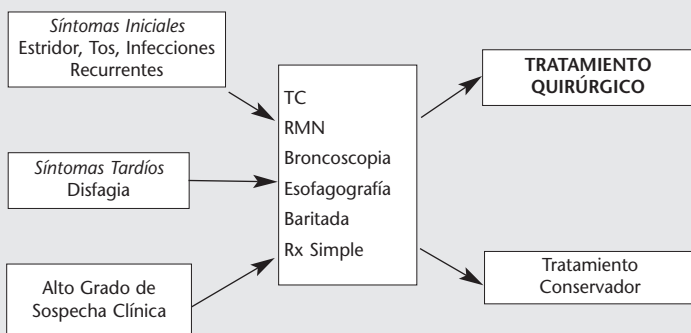
El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha debido a la baja frecuencia de presentación de esta patología. Su principal objetivo es la confirmación del diagnóstico y la aproximación lo más exacta posible a la anatomía concreta del defecto para facilitar la labor del cirujano.

Las principales modalidades diagnósticas empleadas son la radiología simple, la esofagografía baritada, la broncoscopia, la resonancia magnética nuclear y la tomografía computerizada con contraste, siendo esta última la prueba diagnóstica de elección.

Tratamiento

La presencia de un anillo vascular en un paciente sintomático es indicación de tratamiento. El tratamiento temprano en estos pacientes evita complicaciones derivadas de su enfermedad de base y de maniobras terapéuticas encaminadas a solucionarlas. Así los pacientes con anillos vasculares pueden desarrollar infecciones de la vía aérea que requieren intubación traqueal y una estancia hospitalaria prolongada. El uso de intubación prolongada, traqueostomías y sondas nasogástricas pueden llevar a una erosión esofágica o aórtica. Otras complicaciones tardías tales como traqueomalacia, disección aórtica y formación de aneurismas también pueden evitarse con un diagnóstico y tratamiento temprano.

ALGORITMO DE ACTUACIÓN ANTE COMPRESIÓN TRAQUEAL POR ANILLOS VASCULARES



Doble arco aórtico

El abordaje quirúrgico más recomendado es la toracotomía izquierda aunque también están descritas la toracotomía derecha y la esternotomía dependiendo de las características anatómicas del anillo vascular. La información aportada por la tomografía computerizada puede ser de gran ayuda a la hora de decidir el tipo de abordaje más adecuado.

El anillo vascular causado por el doble arco aórtico se libera normalmente dividiendo el menor de ambos arcos aórticos a la altura de su desembocadura en la aorta torácica descendente. Figura 6. Tras el clampaje vascular previo a la división el anestesista deberá comprobar la persistencia de pulsos carotídeos y radiales en ambos lados para asegurar que el flujo sanguíneo no queda interrumpido. Seguidamente se procede a la división del anillo y sutura de ambos cabos mediante sutura de prolene. No se recomienda la ligadura simple. Frecuentemente es necesaria la división adicional del ligamento arterioso y bandas fibrosas existentes evitando así cualquier tipo de compresión adicional. La pleura mediastínica no deberá resuturarse debido a que también puede crear nuevas adherencias futuras produciendo compresión.

Los resultados de la intervención son excelentes con una mejoría sintomática progresiva a expensas de la lenta recuperación de la morfología traqueal normal

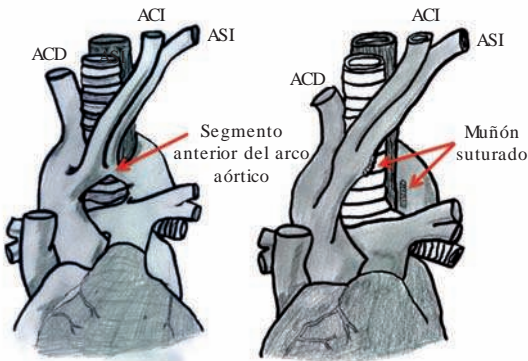


FIGURA 6

Arco aórtico derecho

El tratamiento quirúrgico es similar al del doble arco aórtico. El abordaje estándar es una toracotomía izquierda. El anillo vascular se libera mediante la división del ligamento arterioso con sutura de prolene y la correspondiente lisis de cualquier banda adhesiva alrededor del esófago. En algunos de estos pacientes se encuentra una dilatación aneurismática de la base de la arteria subclavia que se denomina divertículo de Kommerell y cuyo crecimiento puede comprimir independientemente el esófago y la tráquea. En

estos casos deberá practicarse resección del divertículo y anastomosis de la arteria subclavia izquierda a la arteria carótida izquierda. Figura 7

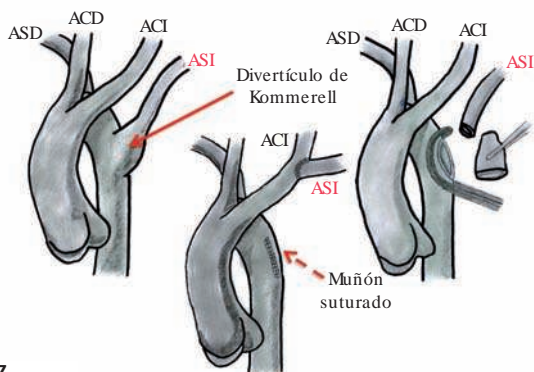


FIGURA 7

Compresión de la arteria innominada

El tratamiento quirúrgico se basa en la arterioplejia de la innominada, realizando una suspensión de dicha arteria a la cara posterior del esternón por medio de una toracotomía derecha submamaria y evitando así la compresión producida en la cara anterior traqueal.

Origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda

Para el abordaje quirúrgico se puede realizar bien una toracotomía izquierda bien una esternotomía. Ésta última facilitaría enormemente una posible reparación traqueal ya que hasta el 50% de estos pacientes presentan asociados anillos traqueales completos. Mediante circulación extracorpórea se realiza división de la arteria pulmonar izquierda en su origen anómalo y anastomosis en su origen hipotético de la arteria pulmonar principal por delante de la traquea. El objetivo principal de la anastomosis es evitar la probable estenosis arterial. Figura 8.

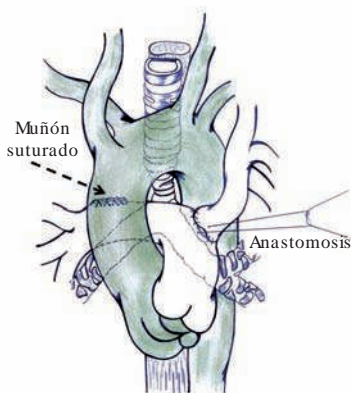


FIGURA 8

Atresia esofágica y fistula traqueoesofágica

Consideraciones generales

La atresia esofágica (AE) es una anomalía congénita caracterizada por la interrupción en la continuidad del esófago. Su incidencia es de 1 en 3000 recién nacidos vivos, con una prevalencia mayor en el sexo masculino y en hijos de madre diabética o añosa.

Clasificación

Tipos y Frecuencias Relativas de Anomalías Traqueoesofágicas

Clasificación	AE + FTE Distal	AE Aislada	FTE Tipo-N	AE con FTE Proximal	AE + FTE Proximal y Distal
Gross et al. C	C	A	E	B	D
Ladd et al.	III/IV ^[6]	I	II	V	
Frecuencia (%)	86.5	7.7	4.2	0.8	0.7

AE, atresia esofágica; FTE, fístula traqueoesofágica.

[6] Tipo III, la fístula entra por encima de la carina; tipo IV, la fístula entra en la carina

Anomalías congénitas asociadas

Aproximadamente 50% de neonatos con AE tienen anomalías congénitas asociadas (cardíacas, renales, etc.); siendo la prevalencia siete veces mayor en aquellos neonatos con un peso menor a 2000 g. En algunos casos se han descrito anomalías congénitas múltiples, las más frecuentes se han agrupado bajo los acrónimos VATER (VACTERL) o CHARGE. La asociación VACTERL ocurre en aproximadamente 15% de neonatos con AE y contribuye al incremento de la tasa de mortalidad.

Diagnóstico

La sospecha de AE se inicia cuando en el control prenatal se observa polihidramnios asociado a estómago pequeño o ausente. En el periodo perinatal, los neonatos con AE desarrollan poco después del nacimiento o con el inicio del primer alimento una respiración dificultosa, taquipnea, o un fino burbujeo de moco a través de las fosas nasales o labios. El diagnóstico se confirma cuando en el estudio radiológico se observa una obstrucción en la progresión de un catéter más allá de 10 cm desde la boca.

Tratamiento

El tratamiento de la AE es la corrección quirúrgica temprana completa, que involucra la división de la fístula traqueoesofágica y construcción de una anastomosis termino-terminal idealmente dentro las primeras 12 horas de vida.

En el periodo preoperatorio, es importante mantener el saco superior vacío mediante succión frecuente. El abordaje quirúrgico se realiza a través de una toracotomía lateral derecha, previa exclusión de un arco aórtico ipsilateral. La cavidad torácica se abre generalmente por encima de la quinta

costilla. Seguidamente se realiza la liberación y sección de la fístula traqueoesofágica, tras la división de la vena ácigos. Finalmente se construye una anastomosis término-terminal libre de tensión, a través de la cual se debe pasar una sonda nasogástrica.

Cuando los extremos esofágicos no se pueden aproximar, a pesar de la movilización del saco superior hacia la entrada torácica, puede recurrirse a una miotomía circular o un colgajo músculo-mucoso previo a la anastomosis.

Cuidados postoperatorios

Durante el postoperatorio se debe mantener el tratamiento intensivo, la antibioterapia, y la sonda nasogástrica, hasta que el control radiológico demuestre continencia de la anastomosis. La alimentación generalmente se inicia en el tercero o cuarto día.

Complicaciones

Complicaciones tempranas:

1. Distress respiratorio debido a la aspiración preoperatoria
2. Insuficiencia anastomótica (15-20%)
3. Mediastinitis después de la insuficiencia anastomótica con drenaje

Complicaciones tardías:

1. Fístula traqueoesofágica (3-10%), la mayoría de las fugas son menores y son tratadas mediante dieta absoluta, antibióticos, y nutrición parenteral total. Ellas generalmente sellan espontáneamente y la cirugía es requerida solamente si se desarrolla una mediastinitis o empiema.
2. Estenosis esofágica (10-35%), pueden requerir dilataciones esofágicas.
3. Traqueomalacia (10-20%), tiende a mejorar con el tiempo pero en el periodo neonatal puede cursar con dificultad respiratoria. Ocasionalmente, la fijación de la tráquea (traqueopexia, aortopexia) es requerida para evitar su colapso.
4. Reflujo gastroesofágico (55-82%), los pacientes pueden requerir tratamiento médico o funduplicación tipo Thal.

Pronóstico

En la ausencia de anomalías congénitas asociadas o prematuridad severa, la sobrevida de la AE está virtualmente asegurada, como se refleja en la clasificación pronóstica de Waterson (tabla 2).

TABLA 2. Clasificación Pronóstica de Waterson de la Atrisia Esofágica

Grupo	Peso al nacer	Malformación adicional	Supervivencia (%)
• I	> 1500 g	Sin malformación cardiaca	97
• II	< 1500 g	Con malformación cardiaca	59
• III	< 1500 g	Con malformación cardiaca	22

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DIAFRAGMÁTICAS

Consideraciones generales

El diafragma se forma hacia la sexta semana de gestación, a partir de cuatro estructuras: la membrana pleuroperitoneal, el septo trasverso, La musculatura marginal de la pared torácica, y el mesenterio del esófago

Las malformaciones diafragmáticas congénitas incluyen aquellos defectos que permiten la herniación del contenido abdominal dentro del tórax. Estas se clasifican en: (1) la hernia diafragmática congénita (95%), y (2) la eventration diafragmática (<5%). Las hernias diafragmáticas congénitas (HDC) se asocian a otras malformaciones congénitas en el 50% de casos, los cuales empeoran el pronóstico significativamente e incrementan la tasa de mortalidad.

La hernia de Bochdalek es la variedad más común de hernia diafragmática. Tiene una incidencia estimada de 1 en 5000 recién nacidos vivos, con una mayor prevalencia en el sexo masculino. Se localiza en la porción posterolateral del diafragma, y se presentan en el 90% de casos en el lado izquierdo. El contenido de la hernia generalmente incluye: estomago, bazo, y colon. Frecuentemente el contenido puede limitar el espacio disponible para el desarrollo normal del pulmón, originando hipoplasia pulmonar. La causa principal de la muerte en estos pacientes sigue siendo la hipertensión pulmonar secundaria a la hipoplasia pulmonar.

La hernia de Morgagni, un tipo raro de hernia diafragmática retroesternal, resulta de un defecto en la línea media anterior. Frecuentemente se presenta en el lado derecho, conteniendo principalmente epiplón o intestino.

La eventración diafragmática (ED) representa menos del 5% de todas las malformaciones diafragmáticas. Se presenta generalmente en el lado izquierdo y afecta predominantemente a varones.

Diagnostico

La mayoría de las HDC pueden ser diagnosticadas antes de nacimiento en el estudio ultrasonográfico prenatal. La detección de hipoplasia pulmonar por medio de la biometría pulmonar ultrasonográfica es factible; sin embargo, no es posible predecir el grado de severidad.

Entre el 5 al 20% de casos de HDC son diagnosticados después del parto, en tales casos, el diagnóstico puede ser difícil o ser incluso un hallazgo radiológico incidental. En aquellos casos de hipoplasia pulmonar es severa, el infante se torna cianótico a los pocos minutos del parto. Otros hallazgos clínicos incluyen: taquipnea, esfuerzo respiratorio creciente, hipoventilación del lado ipsilateral, abdomen escavado, y desplazamiento de los sonidos cardiacos, siendo el diagnóstico confirmado por una radiografía de tórax.

A diferencia de las hernias posterolaterales, la mayoría de las hernias de Morgagni y de ED cursan sin sintomatología.

Tratamiento

Cuando la evaluación ultrasonográfica prenatal ha identificado una hernia diafragmática, los mejores resultados terapéuticos se obtienen si se transfiere a la gestante, antes de nacimiento, a un centro quirúrgico especializado.

La oclusión temporal de la traquea fetal a través del abordaje fetoscópico (FETENDO) ha mostrado revertir la hipoplasia pulmonar asociada a la hernia diafragmática congénita. Actualmente es una estrategia de tratamiento alternativo para algunos fetos; sin embargo, su seguridad y la eficacia esta recientemente siendo evaluada en estudios clínicos controlados. Solamente aquellos fetos severamente afectados, con un radio pulmón/cabeza menor de 1.4, son elegibles para este tipo de tratamiento. Fetos menos severamente afectados son mejor manejados después del nacimiento.

El tratamiento de la malformación diafragmática congénita con hipoplasia pulmonar secundaria implica el soporte cardiorespiratorio intensivo y la inserción de una sonda nasogástrica. Deben tomarse los cuidados respectivos para evitar la hiperinflación y el barotrauma. Durante el periodo de estabilización, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia y el óxido nítrico son frecuentemente usados para corregir la hipoxemia, aunque una revisión Cochrane no ha mostrado beneficios claros. La ventilación con una mascarilla facial y la ventilación endotraqueal vigorosa, deben de ser evitadas. El surfactante exógeno no ha demostrado ninguna ventaja específica en recién nacidos con HDC.

La clave del éxito es la ventilación cuidadosa que reduzca al mínimo la lesión de los pulmones hipoplásicos. Los parámetros de la asistencia ventilatoria recomendados son: mantener presiones por debajo de 20–25 cm H₂O, una PEEP de 0–1 cm H₂O, una frecuencia de 40–60 respiraciones por min, y una relación inspiración:expiración de 1:1. La regla general es mantener una saturación de oxígeno preductal mayor de 85%, con una hipercapnia permisiva de hasta 60 mmHg. El deterioro súbito de la condición del infante durante la resucitación inicial o durante transporte sugiere el desarrollo de un neumotórax a tensión.

La cirugía reparadora se realiza cuando la condición del neonato es estable. Esta puede ser realizada entre las 12 horas y la primera semana después del nacimiento. El manejo del neonato con pulmones hipoplásicos severos es difícil y puede requerir el uso de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO, ver tabla 3). Las tasas de supervivencia de la HDC con este tipo de estrategias mecánicas son cercanas al 80%.

Las hernias diafragmáticas anteriores son generalmente asintomáticas; sin embargo, la reparación quirúrgica sigue siendo recomendable debido al riesgo de estrangulación del intestino contenido en el defecto.

TABLA 3. Criterios para el uso de ECMO en recién nacidos con HDC.

Criterios de Inclusión

- Gradiente A-a > 600 mmHg durante 4 h
 - Índice de oxígeno > 40
 - PaO₂ < 40 y/o pH < 7.15 durante 2
-

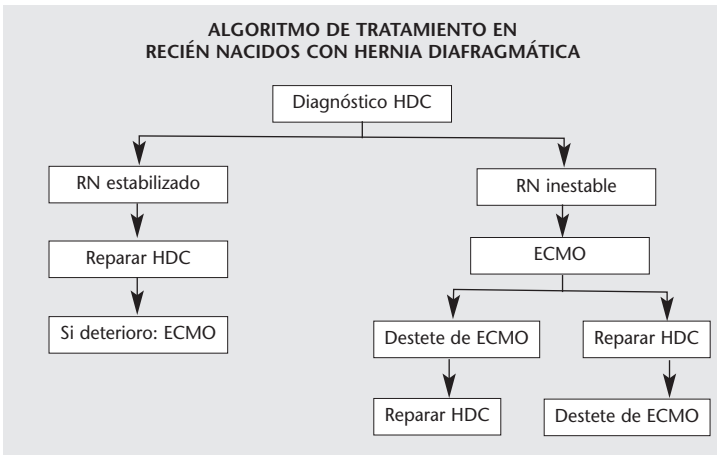
Criterios de exclusión

- Recién nacido con peso < 2 kg (debido al tamaño de la cánula)
 - Recién nacido con < de 34 semanas de gestación (aumento de riesgo de hemorragia intracraneal)
 - Malformación fetal letal asociada
-

Los pacientes con ED generalmente no requieren tratamiento; sin embargo, aquellos pacientes sintomáticos se pueden beneficiar de una cirugía de plicación diafragmática.

El abordaje quirúrgico de la hernia posterolateral se realiza a través de una laparotomía media o sub-costal donde se realiza la reposición cuidadosa de las vísceras herniadas en el abdomen. Seguidamente se define y disecciona los bordes del orificio herniario, el cual es particularmente necesario en el anillo posterior. Es recomendable realizar un cierre primario con puntos sueltos, si este no es posible un parche prostético puede ser usado, siendo una buena opción el uso de Goretex®. A continuación se debe de realizar una revisión del abdomen y la corrección de malformaciones congénitas asociadas siempre y cuando sean posibles. No es necesario la colocación de un drenaje pleural, excepto en aquellos casos donde exista un neumotórax.

El tratamiento postoperatorio se enfoca básicamente en las mismas medidas tomadas durante la fase de estabilización, con dos salvedades: 1) proporcionar una analgesia adecuada, y 2) Extubación temprana para permitir una respiración espontánea, con un periodo de CPAP entre medias.



HDC: hernia diafragmática congénita, RN: recién nacido, ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea

BIBLIOGRAFÍA

1. Charles B. Huddleston. Chapter 40: Congenital Abnormalities of the Lung. In: Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, 3rd Edition. Churchill & Livingstone; 2008.
2. Marleta Reynolds. Chapter 80: Congenital Lesions of the Lung. In: Shields TW, Locicero J. In: General Thoracic Surgery. 6 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005., p. 1101-17.
3. Moore Keith L, Persaud T. Capítulo 10: Aparato Respiratorio. Desarrollo de los bronquios y de los pulmones. En: Embriología Clínica. 8ª ed. Elsevier; 2008. p. 202-8.

4. Management of congenital tracheal stenosis in infancy. Juan L. Antón-Pacheco , Indalecio Cano, Juan Comas, Lorenzo Galletti, Luz Polo, Araceli García, María López, Daniel Cabezalí *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 29 (2006) 991—996
5. Surgery of the trachea and bronchi. Hermes C. Grillo Cap. 6 Congenital and Acquired Tracheal Lesions in Children.
6. Surgery of the trachea and bronchi. Hermes C. Grillo Cap 33. Repair of Congenital Tracheal Lesions
7. Allan M,Goldstein, Daniel.P. Doody. Congenital Anomalies. Chapter 10. Section 3. Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery
8. Brian W Duncan. Vascular Tracheoesophageal Compression: Vascular Rings, Pulmonary Artery Sling and Innominate Artery Compression of the Trachea. Chapter 11. Section 3. Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery
9. Gross RE. *The Surgery of Infancy and Childhood*, Philadelphia, WB Saunders, 1953
10. Ladd W. The surgical treatment of esophageal atresia and tracheoesophageal fistulas. *N Engl J Med* 1944; 230: 625-637
11. Beasley SW, Chetchuti PAJ, Puntis JWL (2006) Esophageal atresia. In: Stringer MD, Oldham KT, Mouriquand PDE (eds) *Pediatric Surgery and Urology: Long term outcomes*, 2nd Edn. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 192–216
12. Beasley SW, Hutson JM, Auldism AW (1996) Oesophageal atresia. In: *Essential Paediatric Surgery*, Arnold, London, pp. 3–6
13. Beasley SW, Myers NA, Auldism AW (1991) *Oesophageal Atresia*. Chapman & Hall, London
14. Bagolan P, Lasallia G, Crescenzi F, Nahom A, Trucchi A, Giorlandino C. Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 313–318
15. Granholm T, Albanese CT, Harrison MR. Congenital diaphragmatic hernia. In: Puri P (ed) *Newborn Surgery*, 2 Edn (2003). Arnold, London, pp. 309–316.
16. Fréchette E, Yazbeck S, Deslauriers J. Congenital diaphragmatic malformations. In: *Thoracic Surgery* Pearson...
17. Kays DW. Congenital diaphragmatic hernia: real improvements in survival. *Neo Rev* 2006; 7: c428–439.
18. Fine R, Borrero E, Stone A. Bochdalek hernia in adulthood. *N Y State J Med* 1987; 87: 516-518.

36. Trasplante pulmonar

J. L. Campo-Cañaverl de la Cruz, S. Crowley Carrasco,
D. Gómez de Antonio, A. Varela de Ugarte

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, el trasplante pulmonar es una opción terapéutica válida para algunas de las graves enfermedades terminales que afectan al pulmón en las que el tratamiento médico se ha llevado al límite.

Generalmente se trata de pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en los que se ha optimizado al máximo su tratamiento, con una esperanza de vida inferior a 2 años y con un estado general que les permita superar la agresión quirúrgica y el tratamiento inmunosupresor posterior.

A lo largo de la historia del trasplante pulmonar, sobre todo en los últimos 15 años, la disparidad entre el número de donantes y receptores se ha ido acentuando progresivamente, sucediendo que muchos receptores fallecen en la lista de espera.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, lo ideal sería disponer de unos factores pronósticos fiables que facilitaran la tarea de prever qué momento es el ideal para que el paciente entre en el programa de trasplante y en la lista de espera, es decir, saber cuál sería el "periodo ventana" de cada patología para que se realice el trasplante.

TIPOS DE TRASPLANTE, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Existen una serie de requisitos generales para considerar a un paciente como posible receptor de un injerto pulmonar:

- Expectativa de vida limitada (menor de 2-3 años) a pesar de tratamiento médico óptimo.
- Edad menor de 65 años para el unilateral, edad menor de 60 años para el trasplante bilateral y 55 años para el cardiopulmonar.
- Ausencia de hábitos tóxicos al menos desde 6 meses antes de ser incluido en lista.
- Adecuado estado nutricional: peso ideal entre el 70-130%.
- Práctica normalidad en la función hepática y renal.
- Ausencia de enfermedad coronaria significativa no susceptible de mejoría con tratamiento.
- Función cardiaca conservada: fracción de eyección por encima del 40%.
- Ausencia de serología positiva para VIH, VHC, VHB comprobado con biopsia hepática que lo confirme, si es preciso.
- Ausencia de enfermedades malignas activas en los 2 últimos años, excepto el carcinoma escamoso y células basales de la piel.
- Cierta estabilidad social, familiar y psicológica que permita seguir un programa adecuado de rehabilitación.

Consideraciones específicas

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Dentro de EPOC incluimos: enfisema, bronquitis crónica y otras como bronquiolitis obliterante. Es la indicación actual más frecuente de trasplante pulmonar.

Para los pacientes con EPOC, existen determinados parámetros que hacen referencia al estado funcional y que están recogidos en el índice BODE (ver tabla 1). Este índice incluye, B-Body Mass Index (BMI), O-FEV1 (que va a determinar el grado de obstrucción), D-grado de disnea medida con la escala MMRC, y E-capacidad de ejercicio medida con el test de los 6 minutos.

TABLA 1. BODE

VARIABLE	PUNTOS Índice BODE			
	0	1	2	3
FEV1 (% predicho)	>= 65	50-64	36-49	=< 35
Distancia caminada en 6 minutos (metros)	>= 350	250-349	150-249	=< 149
Disnea (escala MMRC)	0-1	2	3	4
Índice de Masa Corporal	> 21	=< 21		

Un índice BODE de entre 7 y 10 se ha asociado con una media de supervivencia de unos 3 años, lo cual supondría una expectativa de vida menor que si el paciente se trasplantara.

Además existen otros factores que tradicionalmente se han asociado como índices pronósticos evolutivos: PCO₂ > 50%, hipertensión pulmonar o cor pulmonale, FEV₁ < 25%.

Debe ser considerado como potencial candidato aquel paciente que aúne los siguientes criterios:

- BODE de 7 a 10 o uno de los siguientes al menos:
- Hipercapnia: PCO₂ > 55 mmHg.
- Hipertensión pulmonar o cor pulmonale, o ambos.
- FEV₁ postbroncodilatación < de 20-25%.
- Deterioro progresivo del proceso y/o reagudizaciones graves.

El tipo de trasplante pulmonar más usado para esta patología es el trasplante unilateral sobre todo en mayores de 55 años o con mucha comorbilidad asociada. Se suele realizar el trasplante bilateral en jóvenes, en pacientes con enfermedad bullosa importante y en aquellos que han desarrollado hipertensión pulmonar asociada.

Patología pulmonar intersticial

La enfermedad más relevante es la Fibrosis Pulmonar Idiopática (Neumonía Intersticial Usual). La FPI constituye la segunda causa más frecuente de indicación de trasplante pulmonar y supone el mayor índice de mortalidad cuando el paciente se encuentra en lista de espera dada la rápida evolución de esta enfermedad.

Existen varios parámetros que se asocian a peor pronóstico en las enfermedades intersticiales del pulmón:

- 1) Histología de FPI.
- 2) Función pulmonar deteriorada: una Capacidad Vital Forzada (FVC) menor del 60% se asocia con mayor mortalidad.
- 3) Una DLCO menor de 35-39% también se ha asociado con una mayor mortalidad.
- 4) La función pulmonar y la capacidad de ejercicio medida mediante el test de los 6 minutos. Una saturación de oxígeno menor del 88% en este test se ha asociado con una mayor mortalidad.
- 5) Patrón radiológico establecido con cambios en "panal de abeja".
- 6) Enfermedad pulmonar progresiva sin respuesta a tratamiento médico con esteroides e inmunosupresores.

Se pueden establecer como criterios para entrar en lista de espera:

- Histología y patrón radiológico correspondiente a FPI más alguno de los siguientes:
- DLCO < 35-39% del predicho.
- FVC < 60% del predicho o también un 10% o más de decremento de FVC en 6 meses de seguimiento.
- Deterioro de la función pulmonar: desaturación por debajo del 88% en el test de los 6 minutos.
- Deterioro de la función pulmonar, evolución sintomática progresiva que no responde a tratamiento con esteroides e inmunosupresores.

Para estos pacientes el tipo de trasplante considerado como primera elección es el unipulmonar, excepto si el paciente asocia complicaciones infecciosas crónicas o bronquiectasias.

Patología séptica pulmonar

Con esta denominación nos referimos sobre todo la Fibrosis Quística (FQ) y las patologías que cursan con bronquiectasias difusas.

La FQ supone la tercera indicación más frecuente de trasplante pulmonar.

Los pacientes con FQ habitualmente tienen sus vías respiratorias colonizadas por gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacea*, *Aspergillus...*; la colonización por gérmenes multirresistentes (resistentes *in vitro* a 2 de las siguientes familias antibióticas: betalactámicos, aminoglucósidos y/o quinolonas) no se considera contraindicación actualmente. La presencia de gérmenes panresistentes (resistentes *in vitro* a todas las familias antibióticas citadas) tampoco supone una contraindicación absoluta para la mayoría de los grupos, si bien puede aumentar la morbi-mortalidad perioperatoria.

Los factores o criterios que se tienen en cuenta para considerar la valoración del trasplante en estos pacientes son:

- FEV1 < 30% del predicho postbroncodilatación.
- PaCO₂ > 50 mmHg.
- PaO₂ < 55 mmHg.

Estos 3 factores se han asociado a una supervivencia inferior al 50% en 2 años. En estos pacientes el tipo de trasplante indicado sería el trasplante bilateral, puesto que si fuese unilateral existiría gran riesgo de infección del injerto a partir del pulmón nativo.

Patología vascular pulmonar: hipertensión pulmonar (HP)

Suponen un 5% de los trasplantes pulmonares.

Podemos diferenciar entre hipertensión pulmonar con o sin enfermedad cardíaca congénita. Entre las que no asocian enfermedad cardíaca congénita podemos distinguir la HP primaria de la HP secundaria a otras enfermedades (la enfermedad tromboembólica crónica, enfermedad venooclusiva, hemangiomas capilar, enfermedades del tejido conectivo o por fármacos).

En cuanto a la HP no cardíaca se debe reseñar que las mejoras en el tratamiento médico han tenido un importante impacto sobre la supervivencia de estos pacientes.

Los criterios para considerar la indicación de trasplante para la HPP, puesto que la aparición de éstos supondría una supervivencia menor de 2 años, serían:

- NYHA III o IV persistente a pesar de tratamiento médico y/o quirúrgico óptimo.
- Alteración de parámetros hemodinámicos: Índice cardíaco < 2 l/min/m²; Presión en aurícula derecha > 15 mmHg; Presión media en arteria pulmonar > 55 mmHg.

La HP con enfermedad cardíaca congénita (síndrome de Eisenmenger) es distinta. Dado que el aumento de la presión en la arteria pulmonar provoca una disminución del shunt izquierda-derecha, se produce una mejoría en la función ventricular y, por tanto, menos clínica. Aún así, el criterio para ser incluidos en el programa sería: NYHA III o IV a pesar de tratamiento óptimo.

En estos pacientes, la opción preferida por la mayoría de los equipos es el trasplante cardiopulmonar. Si la función ventricular estuviese conservada se podría plantear el trasplante bipulmonar.

Otras enfermedades

Generalmente, se recomienda realizar un trasplante bipulmonar bilateral en la linfangioleiomiomatosis, en los pacientes con artritis reumatoide la enfermedad pulmonar se asocia con frecuencia a bronquiectasias por lo que será necesario valorar la realización de trasplante bipulmonar bilateral y en el resto de enfermedades (sarcoïdosis, lupus, esclerodermia, histiocitosis) se puede elegir entre unilateral o bilateral, sin que existan recomendaciones estrictas.

Contraindicaciones

En cuanto a las contraindicaciones del trasplante pulmonar, tanto las absolutas como las relativas aparecen descritas en las tablas 2 y 3.

TABLA 2. Contraindicaciones absolutas

<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción de otros órganos vitales (riñón, corazón, hígado, SNC). • Enfermedad maligna activa. Neoplasias recientes (menos de 5 años). • Infección por HIV, VHB, VHC. • Deformidades torácicas o espinales importantes. • Adicción a drogas (alcohol, tabaco). • Falta de adherencia a tratamientos previos. • Alteraciones psiquiátricas o sociales.
--

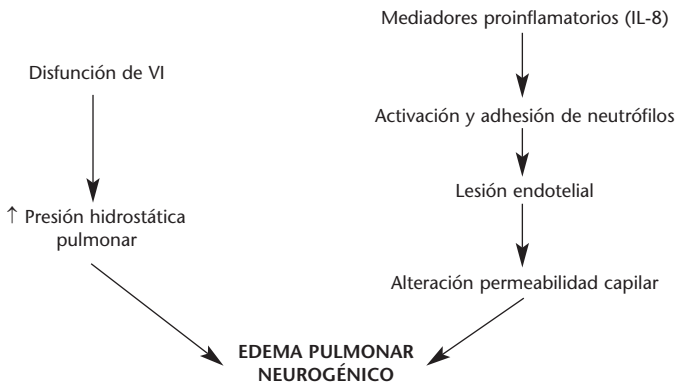
TABLA 3. Contraindicaciones relativas.

-
- Edad >65 años.
 - Severa limitación funcional.
 - Obesidad (Body Mass Index > 30).
 - Osteoporosis severa sintomática.
 - Ventilación mecánica invasiva .
 - Colonización por gérmenes panresistentes, hongos o micobacterias.
-

EL DONANTE PULMONAR

En la actualidad existen varios tipos de donantes pulmonares y los más importantes por su frecuencia son los procedentes de cadáveres en muerte cerebral. Del total de los donantes multiorgánicos en muerte cerebral sólo entre el 10% y el 20% son considerados válidos para trasplante pulmonar. Esto se debe a que el pulmón es el órgano sólido que primero se deteriora tras la muerte cerebral, sobre todo por la colonización e infección pulmonares secundarias a la ventilación mecánica, y al desarrollo de edema pulmonar neurogénico que sobreviene tras la muerte cerebral (Figura 1).

Los "donantes en asistolia" suponen una nueva fuente de donantes pulmonares. En España somos pioneros en el uso de donantes en parada cardiaca extrahospitalarios que fallecen por muerte súbita, de origen cardiaca o traumática y que, gracias a la disponibilidad y coordinación de las unidades de soporte vital avanzado pueden ser trasladados, una vez certificada su muerte, a los centros hospitalarios donde se realizan las maniobras de preservación y evaluación pulmonar.

**FIGURA 1.** Efectos pulmonares de la muerte cerebral.

Los criterios que deben cumplir los donantes son los siguientes:

- Edad < 55 años.
- Radiografía de tórax normal, si bien se pueden aceptar alteraciones en el pulmón que no se va a extraer.
- PaO₂ > 300 mmHg con una FiO₂ de 1 y una PEEP de 5 cm H₂O durante 5 minutos.
- Broncofibroscopia libre de signos de infección o aspiración.
- Ausencia de contusión pulmonar, traumatismo torácico o cirugía previa del pulmón a extraer.
- Ausencia de antecedentes personales de malignidad (exceptuando tumores cerebrales no metastatizantes) ni otras enfermedades sistémicas.
- ABO compatible o isogrupo.
- Serología negativa para VIH, VHC y VHB.

Una vez aceptado el donante se selecciona el receptor más adecuado siguiendo fundamentalmente tres criterios: la compatibilidad de grupo sanguíneo, la antigüedad en lista de espera y la altura del receptor.

ASPECTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE PULMONAR.

El trasplante pulmonar constituye uno de los procedimientos quirúrgicos más complejos que se realizan en Cirugía Torácica. Su manejo anestésico y las técnicas quirúrgicas incluyen múltiples variables según el comportamiento hemodinámico y respiratorio del paciente durante la intervención.

El paciente precisa una monitorización hemodinámica completa e intubación con un tubo de doble luz izquierdo. La necesidad de circulación extracorpórea (CEC) puede ser programada en casos de hipertensión pulmonar importante o selectiva según la tolerancia durante el procedimiento. Los cuatro momentos críticos durante un trasplante pulmonar aparecen al inicio de la ventilación mecánica, durante la ventilación unipulmonar, al realizar el clampaje de la arteria pulmonar y cuando se lleva a cabo la reperfusión del injerto. La descompensación respiratoria o hemodinámica grave y refractaria a las medidas terapéuticas convencionales, imponen el uso de la CEC. Los pacientes con enfermedades pulmonares restrictivas requieren con mayor frecuencia de CEC.

El implante del injerto pulmonar se realiza mediante tres anastomosis:

- Anastomosis bronquial: los segmentos bronquiales deben ser lo más cortos posibles para disminuir la incidencia de isquemia de la pared bronquial y se completa mediante una sutura termino-terminal.
- Anastomosis de la arteria pulmonar: evitando su torsión o estenosis.
- Anastomosis venosa: directamente sobre la aurícula izquierda.
- Antes de la reperfusión del injerto se administra un bolo de metilprednisolona y se desclampa la arteria pulmonar lentamente para evitar el hiperaflujo al injerto pulmonar. El control riguroso de la hemostasia, es un aspecto fundamental para evitar la politrasfusión y la reintervención, complicaciones que se relacionan con una mayor mortalidad.

COMPLICACIONES

Pulmonares

Disfunción precoz del injerto:

Es la primera causa de mortalidad precoz postoperatoria y de estancia prolongada en UCI. Clínicamente se manifiesta como un edema pulmonar no cardiogénico y lesión pulmonar que progresa las primeras horas tras el implante. En el manejo se incluye forzar la diuresis y soporte ventilatorio adecuado. El cuadro suele ser autolimitado y se resuelve en 24-48 horas. Los casos más graves se pueden beneficiar de la administración de óxido nítrico inhalado o bien prostaciclina inhalada y de la instauración precoz de algún tipo de asistencia respiratoria como último recurso (ECMO, Novalung®).

Rechazo

-Agudo: puede cursar con una amplia variedad de signos clínicos respiratorios, incluso de forma asintomática, por ello su diagnóstico se basa en criterios histológicos (infiltración mononuclear perivascular, intersticial y de la vía aérea), de muestras obtenidas por biopsia transbronquial. La mayoría de los pacientes desarrollan al menos un episodio de RA durante el primer año postrasplante, y parece existir una asociación entre el número de episodios de RA y su severidad y el desarrollo ulterior de rechazo crónico. Se trata con bolos de corticosteroides (metilprednisolona 10-15 mg/Kg) durante tres días, y si no hay respuesta se cambia el regimen inmunosupresor (ciclosporina por tacrolimus y azatioprina por micofenolato), en algunas situaciones se emplean anticuerpos policlonales antitimocito o monoclonales (OKT3).

-Crónico: El rechazo crónico, también denominado bronquiolitis obliterante, puede aparecer en cualquier momento, pero la media de aparición es de 16 a 20 meses postrasplante. Se desconocen con exactitud los mecanismos patogénicos, pero alteraciones inmunológicas, infecciones por CMV, la isquemia bronquial y alteraciones inflamatorias favorecen su aparición. Puede aparecer de forma brusca o progresiva, con disnea, tos y en ocasiones sibilancias o crepitantes basales. El diagnóstico de seguridad se obtiene también mediante biopsia transbronquial, pero con menor sensibilidad, y su tratamiento es similar al del rechazo agudo. La mortalidad por rechazo crónico es del 30% y la supervivencia tras su diagnóstico del 74% al primer año, y 50% a los tres años.

Infecciones

Son la principal causa de muerte durante el postoperatorio inmediato, y a lo largo de todo el periodo postrasplante representan una importante causa de morbimortalidad.

-Bacterianas: Son las más frecuentes en el postoperatorio inmediato, y la principal causa de mortalidad en esta fase. Están producidas principalmente por patógenos gram negativos (*Pseudomonas spp*, *Klebsela*, *Haemophilus influenzae*) y *Staphylococcus aureus*. En nuestra unidad todos los receptores deben recibir profilaxis antibiótica durante al menos 14 días con antibióticos de amplio espectro que se modifican en función de los resultados de los cultivos obtenidos del donante y del receptor (amoxicilina-clavu-

lánico por lo general, si en el aspirado bronquial del donante o receptor crecen cocos gram positivos se sustituye por vancomicina, y si crecen gram negativos por ceftazidima o imipenem más ciprofloxacino hasta disponer del antibiograma específico).

-Víricas: El agente causal más importante y frecuente en el postoperatorio del trasplante pulmonar es el *citomegalovirus* (CMV). La infección por CMV se refiere a la detección del virus o alguno de sus componentes en suero del paciente o en el lavado bronquial mediante cultivo, shell vial o técnicas de análisis cualitativo. La enfermedad por CMV se define por la presencia de la afectación citopatológica que produce el CMV en muestras de tejido del paciente o bien en la detección del virus más la presencia de síntomas.

Los pacientes de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV son aquellos que tienen serología negativa para CMV y reciben un injerto de donante con serología positiva. Todos nuestros receptores, salvo aquellos con serología negativa que reciben un injerto también con serología negativa para CMV, reciben quimioprofilaxis con valganciclovir oral durante 3 meses postrasplante. En el tratamiento de la enfermedad por CMV se emplea con éxito el ganciclovir iv durante 3 semanas ajustado a la función renal, asociado a gammaglobulina hiperinmune mientras persista sintomatología.

-Fúngicas: Las especies de *Cándida* y *Aspergillus* colonizan con frecuencia la zona de la sutura bronquial, especialmente isquémica, sin embargo cuando producen enfermedad invasiva provocan una elevada mortalidad, sobre todo en el caso de la aspergilosis pulmonar invasiva o diseminada. A nivel de la anastomosis bronquial también pueden producir morbilidad dando lugar a estenosis, broncomalacia o hemorragia masiva. Cuando se presentan pseudomembranas a nivel de la sutura bronquial, se deben tomar biopsias para descartar enfermedad invasiva. Así pues es importante mantener de por vida en estos pacientes una correcta quimioprofilaxis con anfotericina nebulizada, y si se presenta enfermedad invasiva tratarla agresivamente con antifúngicos endovenosos.

Complicaciones de la vía aérea.

Las complicaciones a nivel de la vía aérea han disminuído ostensiblemente desde los primeros trasplantes pulmonares gracias al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, una mejor preservación de los injertos y un mejor manejo perioperatorio de estos pacientes. Se presentan en alrededor del 12-15% de los pacientes, con una mortalidad asociada en torno al 2%. La mayoría de los casos se resuelven mediante instrumentación endoscópica (desbridamiento, dilataciones, colocación de prótesis), un pequeño porcentaje de pacientes requieren tratamiento quirúrgico y el retrasplante se reserva para casos muy seleccionados.

No pulmonares

Complicaciones gastrointestinales.

Ocurren hasta en el 50% en la mayoría de las series, e incluyen esofagitis, reflujo gastroesofágico, alteraciones del tránsito gastrointestinal, pan-

creatitis, sangrado, hepatitis y colitis por CMV, diverticulitis, colecistitis y colitis pseudomembranosa.

Arritmias.

Principalmente fibrilación y flutter auriculares. Su incidencia oscila entre el 30-50% de los pacientes que reciben un trasplante pulmonar, y tienen su pico de aparición en la primera semana postrasplante.

Insuficiencia renal.

La aparición de insuficiencia renal postrasplante se encuentra estrechamente relacionada con el uso de inhibidores calcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) en estos pacientes. Resulta de vital importancia una estrecha monitorización de los niveles plasmáticos de ciclosporina, evitar fármacos nefrotóxicos, un manejo eficaz de las cifras de presión arterial y valorar la necesidad de un cambio de inmunosupresión en los pacientes de riesgo.

Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) y Síndrome Hemolítico Urémico (SHU).

Se dan infrecuentemente pero con una mortalidad asociada elevada. Aparecen dentro de los primeros 3 meses postrasplante y se asocian con el uso de inhibidores calcineurínicos. Se caracterizan por la presencia de hemólisis microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal, y se debe sospechar para poder instaurar precozmente plasmaféresis, tratamiento esteroideo y en último caso hemodiálisis.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

El pronóstico y la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar reflejado por el Registro Internacional de Trasplantes del 2008 es del 88% los 3 primeros meses y del 78% el primer año, 63% a los 3 años, 51% a los 5 años y 28% a los 10 años independientemente del tipo de trasplante. Los pacientes con hipertensión pulmonar primaria y fibrosis pulmonar idiopática presentan una supervivencia precoz algo menor que el resto de receptores, probablemente debido a la gran complejidad y comorbilidades que presentan.

El trasplante pulmonar es en el momento actual una técnica segura, ampliamente establecida y, en muchos casos, aporta la única solución terapéutica a un grupo seleccionado de pacientes con patología pulmonar terminal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation Report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 957-69.
2. Date H, Triantafillou A, Trulock E, et al. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 913-19.
3. de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart beating donors. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26(5): 529-34.

4. Fiser SM, Coper JT, Kron IL, et al. Aerosolized prostacyclin (epoprostenol) as an alternative to inhaled nitric oxide for patients with reperfusion injury after lung transplantation *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 981-2.
5. Gómez de Antonio D, Gámez P, Córdoba M, et al. Graf pneumonectomy and delayed contralateral lung transplantation. *Ann Thorac Surgery* 2007; 83(5): 1891-3.
6. Ishani A, Erturk S, Hertz MI, et al. Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation. *Kidney Int.* 2002; 61: 2228-34.
7. Meyers BF, Sundt TM III, Henry S, et al. Selective use of extracorporeal membrane oxygenation is warranted after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120: 20-6.

- Adenopatías, 166, 167
- Adrenalina, 70
- Aerosolterapia antibiótica, 55
- Amiodarona, 223-226
- Anfotericina B, 126, 128, 130-132
- Anillo cartilaginoso, 344
- Anillo traqueal, 345, 346, 351
- Anillos vasculares, 345-350
- Anomalías congénitas pulmonares, 339-342
- Antagonistas de los receptores de la endotelina, 284, 288, 290
- Arco aórtico derecho, 346, 347, 350
- Arteriopexia, 343, 351
- Artritis reumatoide, 157-161
- Asbestosis, 206
- Asma agudo, 44-47
- Asma, 39
- Aspergillus*, 127-131
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica, 53, 186, 188, 189
- Atresia esofágica, 339, 352, 353
- AutoPAP, 301, 302
- Azatioprina, 169, 170-172
- Blebs, 242
- Bleomicina, 223
- Bloqueadores de los canales del calcio, 284, 290
- Broncoscopia intervencionista, 27, 28
- Bupropion, 201-203
- Calcificación, 327
- Candida, 126, 131
- Cavitación, 327
- Chicles de nicotina, 201

Cifoescoliosis, 316, 318, 321, 322
Colagenosis, 157, 158
Colistimetato de sodio, 54
Colonización bacteriana, 49
Colonización bronquial crónica, 59, 64
Compresión de la arteria innominada, 346, 347, 351
Compresión traqueal, 345, 349
Comprimidos de nicotina para chupar, 201, 202
Conjunto mínimo de datos diagnósticos del fumador, 194
Control del asma, 39, 42
Cooximetría, 195
Cricotiroidotomía, 23, 24, 25, 26
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, 59
Déficit α 1 antitripsina, 50, 53
Densidad, 325, 327
Dependencia por la nicotina, 195
Derrame pleural, 231, 232, 235, 237
Desarrollo pulmonar, 339
Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, 281, 283-288
Diagnóstico de la fibrosis quística, 59
Dióxido de azufre, 229
Disfagia, 345, 349
Dispositivo de avance mandibular (DAM), 302-304
Distrofia muscular de Duchenne, 322
Divertículo de Kommerell, 350, 351
Doble arco aórtico, 346, 347, 350
Drenaje, 240, 241, 243
Drogas abuso, 226
ECMO, 355, 356
Empiema, 231-233, 235-238
Enfermedad crónica adictiva, 193
Enfermedad intersticial, 166, 172
Enfermedad mixta del tejido conectivo, 157, 158, 161, 164
Enfermedad neuromuscular, 319
Enfermedad ocupacional, 206, 208
Enfermedad profesional, 210, 212
Enfermedad toracógena, 321, 322
Enfisema congénito, 340

- Eosinofilia, 225
- Eosinofilias pulmonares, 185, 186, 189, 190
- Escala pronóstica CURB₆₅, 78
- Escala pronóstica de Fine, 76, 77
- Esclerosis lateral amiotrófica, 315, 316, 321, 322
- Esclerosis sistémica, 157, 158, 161-163
- Estenosis laringotraqueal, 27, 28
- Estenosis traqueal congénita, 343-345
- Estenosis traqueal segmentaria, 344, 345
- Estridor, 342-345, 349
- Eventración diafragmática, 354
- Exacerbaciones respiratorias, 60, 62, 63, 65
- Fibrinólisis, 268, 274, 275
- Fibrosis pulmonar, 224-226, 228
- Fibrosis quística, 59, 61, 63
- Fisioterapia respiratoria, 53, 55, 56
- Fístula traqueoesofágica, 339, 343, 352, 353
- Gammagrafía con galio, 168
- Granuloma caseificante, 166, 168
- Haemophilus influenzae*, 53, 54, 74
- Hamartoma, 325, 327
- Hemoptisis, 51, 53, 56
- Heparina de bajo peso molecular, 268, 269, 271
- Hernia de Bochdalek, 354
- Hernia de Morgagni, 354
- Hernia diafragmática congénita, 354, 355, 356
- Hipertensión pulmonar, 279, 280, 282, 285, 286
- Hongos, 125-128, 131, 132
- Incapacidad laboral, 208, 210, 213
- Índice de apnea-hipopnea durante el sueño (IAH), 299, 301, 304
- Infección por el VIH, 112, 113, 117, 121
- Infección por micobacterias, 116-119
- Infiltrados pulmonares, 188-190
- Infliximab, 169, 171-173
- Inmunodeficiencias, 50, 53
- Inmunosupresión, 125, 131, 133
- Interferón, 68
- Itraconazol, 126, 128, 129, 131, 132

Leflunomida, 170-172
Legionella spp., 74, 76, 82, 83
Lupus eritematoso sistémico, 157, 158, 160, 162
Macrólidos, 55
Malformaciones arteriovenosas, 342
Malformaciones congénitas, 354, 356
Método de Reducción hasta dejarlo, 201, 202
Metotrexate, 169, 170-172
Micobacterias, 104, 407
Micobacterias ambientales, 111, 115, 116, 120
Micobacterias atípicas, 104-108
Micobacterias no tuberculosas, 111
Micosis, 125
Microorganismos potencialmente patógenos, 54
Mucolíticos, 55
Mycobacterium avium complex, 111, 117
Mycobacterium kansasii, 117
Mycobacterium tuberculosis, 99-104
Mycoplasma pneumoniae, 73, 74
Neumoconiosis, 205-210, 213, 214
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), 73, 83
Neumonía eosinofílica, 185-187, 189
Neumonitis por hipersensibilidad, 223, 225
Neumonitis por radiación, 227, 228
Neumonitis tras uso fármacos, 223
Neumotórax, 239-241
Nódulos subpleurales, 166, 167
Número de paquetes año, 194
Obstrucción aguda de la vía aérea superior, 21, 22
Obstrucción crónica de la vía aérea superior, 22, 26, 27
Origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda, 345, 348, 351
Oseltamivir, 69
Oxigenación con membrana extra-corpórea, 355, 356
Ozono, 228, 229
P. Aeruginosa, 62, 63, 64
Paraneumónico, 231-235
Parasitosis, 132, 133
Parches de nicotina, 201

- Planta Echinacea, 68
- Pleconaril, 68
- Pleurectomía, 242
- Pleurodesis, 232, 234, 236, 237, 240, 242
- Pneumocystis jirovecci*, 127
- Polimiositis/dermatomiositis, 157, 163, 164
- Presión continua positiva en la vía aérea (CPAP), 299-304
- Probabilidad de malignidad, 326-328
- Pronóstico, 274, 275
- Pseudomonas aeruginosa*, 54, 55
- Quistes broncogénicos, 341
- Retratamiento tuberculosis, 103
- Rupintrivir, 68
- Sarcoidosis, 165-173
- Silicosis, 206, 212, 213
- Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS), 299
- Síndrome de Churg-Strauss, 189
- Síndrome de Lofgrèn, 166
- Síndrome de sjögren, 157, 158, 163, 164
- Sistemas de bi-presión sobre vía aérea (BiPAP), 302
- Slíng de la pulmonar, 346, 348
- Staphylococcus aureus*, 53, 54
- Streptococcus pneumoniae*, 73,74
- Terapia sustitutiva con nicotina, 202
- Tiempo de duplicación, 326
- Tobramicina inhalada, 54
- Toracocentesis, 232, 234, 235, 237
- Traquea en embudo, 344
- Traquea infundibuliforme, 344
- Traqueoplastia, 344, 345
- Traqueotomía, 22, 25, 26, 28
- Trasplante de pulmón, 56, 173
- Tratamiento antibiótico (neumonía), 74, 75
- Tratamiento de mantenimiento (asma bronquial), 39-44
- Tratamiento farmacológico (tabaquismo), 198-202
- Tratamiento micobacterias atípicas, 104-108
- Tratamiento psicológico (tabaquismo), 199, 200, 202
- Tratamiento tuberculosis, 99-104

Tratamiento (trombosis venosa profunda y la tromboembolia de pulmón), 272, 274-277

Tratamiento (fibrosis quística), 60-66

Tromboembolia de pulmón, 267-269, 272, 276, 277

Trombosis venosa profunda, 267-269, 272, 277

Tubo drenaje endotorácico, 237

VACTERL, 352

Vareniclina, 201-203

Ventilación Mecánica Invasiva, 315, 320, 321

Ventilación Mecánica No Invasiva, 315, 320, 324

Videotoracoscopia, 233-235

Voriconazol, 126, 128, 130, 132

Zanamivir, 69