

REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA

ISSN - 0121 - 5426
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

VOLUMEN 25 No. 2 AÑO 2013

EN ESTA EDICIÓN:

Editorial

¿Qué trae la nueva clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas? *Página 73*

Artículos originales

Estudio descriptivo de biopsias pulmonares a cielo abierto en el Hospital Universitario San Ignacio. *Página 77*

Artículo de revisión

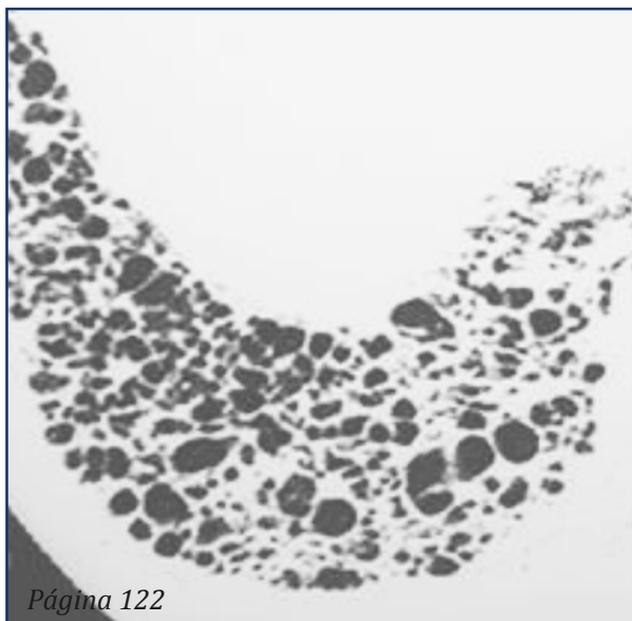
Difusión de monóxido de carbono. *Página 92*

Presentación de casos

Proteinosis alveolar: reporte de caso y revisión de opciones terapéuticas para el 2013. *Página 110*

Clubes de revista

El reflujo gastroesofágico es un factor de riesgo de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Página 125*



PUBLICACIÓN OFICIAL



Neumología

VOLUMEN 25 N° 2 AÑO 2013

Cra 16A N° 80 - 74 Oficina 404 Bogotá, D.C. - Colombia
Telefax: (571) 623 18 68 - 6231798 Fax: 6231803 E-mail: asoneumocito@etb.net.co
www.asoneumocito.org / E-mail Editor: revistacolneumologia@gmail.com.
Incluida en el Índice Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.
Incluida en SIBRA
Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2011 - 2013

PRESIDENTE
Rubén Darío Contreras Páez
VICEPRESIDENTE
Carlos Ernesto Garavito Barandica
SECRETARIO
Harol Trujillo Bocanegra
TESORERO
Augusto A. Rodríguez Florez
FISCAL
Luis Fernando Giraldo Cadavid

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE
Diego Miguel Celis Mejía
PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR
Maximiliano Parra
PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE
Diego H. Pardo Pinzón
PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL
Carlos A. Machado Romero
PRESIDENTE CAPÍTULO CENTRAL
Nelson Páez Espinel

EDITOR

Carlos Andrés Celis Preciado

EDITOR ASOCIADO

Milena García

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Eli Martínez
Jully Mariana Sánchez
Mauricio Orozco-Levy
Alejandro Casas

IMPRESIÓN

EDITORIAL SERVIOFFSET LTDA.

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTOR

Gustavo Aristizábal D.
Juvenal Baena P.
José Gabriel Bustillo
Andrés Caballero A.
Hugo Caballero D.
Agustín Castillo B.
Fernando Londoño P.
Pablo Latorre T.

Darío Maldonado G.
Paulina Ojeda L.
Pedro M. Pacheco A.
Gilberto Rueda P.
Carlos Salgado T.
Carlos Torres D.
Humberto Varón A.

COORDINACIÓN EDITORIAL COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



Cila María Russi
Tel.: 476 2800
E-mail: cilarussi@hotmail.com

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:
No comprometen el criterio del Comité Editorial o el de la Asociación
Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

INDICACIONES A LOS AUTORES

1. La **REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA** es el órgano oficial de divulgación de la Sociedad Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax y publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa autorización del Comité Editorial.
2. La Revista Colombiana de Neumología se acoge a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Ann Intern Med 1997; 126: 36-47. Rev Colomb Neumol 1998; 10: 34-49).
3. Los trabajos enviados para publicación deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la Revista. Una vez publicados, los artículos pasan a ser propiedad editorial de la Revista y su reproducción total o parcial, a través de otro medio de divulgación, debe contar con la aprobación de la Dirección de la Revista y dar crédito a la publicación original.
4. Todo material enviado para publicación se remitirá en original y copia y será acompañado por una carta en la cual conste que el material es inédito y que no se encuentra en revisión para ser publicado en otro medio; en la carta deberá constar también que todos los autores están de acuerdo con la publicación y deberá ir firmada por el autor principal. El (los) autor(es) deben(n) guardar copia de todo el material enviado.
5. Indique la sección de la Revista en la cual considera que su artículo podría ser incluido. Seleccione dentro de las siguientes: Editorial, Artículos originales, Revisión de tema, Actualización, Presentación de casos, Temas de actualidad, Notas históricas y culturales, Comunicaciones breves, Notas técnicas, Cartas al Editor, Tribuna de los capítulos o Broncos-copia: imagen y discusión.
6. El material recibido será sometido a evaluación por el Comité Editorial. Si existen sugerencias de modificación, adición o supresión al fondo de un artículo (métodos, resultados o conclusión), éstas serán comunicadas a los autores, quienes las podrán acoger y enviar nuevamente el material. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar una publicación que no reúna los criterios científicos exigidos por la Revista. Igualmente, la Revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma a los artículos, sin previa comunicación (p.e.: revisión de estilo, posición de tablas y figuras, etc...).
7. Los trabajos deben ser escritos a máquina, en papel blanco tamaño carta, empleando una sola cara del papel, con tinta negra y a doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4cm. Es deseable la reproducción por computador, la cual debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales. En este caso el material debe ser enviado, además del impreso, en disquete, indicando el programa en que fue trabajado, así como el nombre del archivo.
8. En el caso de artículos originales, cada componente del trabajo debe iniciarse en una nueva página, de acuerdo con la siguiente secuencia: página del título, resumen, resumen en inglés (summary), palabras claves, texto, agradecimientos, referencias, tablas (cada una en página separada con su título y notas explicativas) y figuras (cada una en página se-parada con su título y notas explicativas).
9. En la primera página se incluye el título, los autores y la(s) institución(es) en la cual se realizó el estudio. El título debe ser lo más corto posible y que refleje el contenido del artículo; el nombre de los autores debe ser completo e ir acompañado del cargo más importante de cada uno de ellos. Los nombres de las instituciones deben anotarse completamente, sin olvidar la ciudad sede de ellas. Se debe señalar el nombre y dirección del autor a cargo de la correspondencia.
10. En la primera página se deben especificar las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, drogas, equipos, etc... provenientes de fuentes diferentes a los mismos autores e instituciones ejecutores del trabajo. Se anotará especialmente en el caso de trabajos auspiciados por la industria privada, si existen o no conflictos de interés.
11. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: introducción, objetivos, diseño, material y métodos, resultados y conclusiones. Las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse. Los anteriores lineamientos se aplican al resumen en inglés, que se titulará: summary.
12. El texto debe incluir: introducción, material y métodos, resultados y discusión. La introducción debe ser breve e incluir referencias. En material y métodos debe anotarse: el diseño del trabajo; deben referenciarse los métodos, técnicas o procedimientos previamente descritos; cuando se informen estudios o experimentos en humanos se debe indicar si los procedimientos utilizados siguen las normas del Comité de Ética e Investigaciones de la institución donde se realizaron, de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1975. Los estudios que pretendan comprobar efectividad de una droga o terapia, deberán ser siempre aleatorizados y dobleciegos. Si no cumplen este requisito los autores dejarán constancia de que es un trabajo descriptivo que no permite concluir sobre eficacia. No mencione nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica. No olvide mencionar los métodos de análisis estadístico empleados. Procure hacer los comentarios a los resultados dentro de la discusión y no dentro de los mismos resultados, los cuales deben ser presentados lo más concisamente posible.
13. Las referencias bibliográficas se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se anotan bajo el título Bibliografía.

Conservando el rigor científico, es aconsejable incluir en las referencias a autores y publicaciones nacionales. Las principales revistas nacionales tienen una abreviatura sugerida para ser referenciadas. La abreviatura de la Revista Colombiana de Neumología es Rev Colomb Neumol. Las referencias se escribirán de acuerdo con las siguientes indicaciones:

- a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index Medicus; año de publicación; volumen: páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Warner DO, Warner MA, Divertie MB. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 90-94.
 - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Restrepo J. Fundamentos de Medicina. Neumología. 2ª ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1979: 275.
 - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Weinstein L, Swart MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia; WB Saunders, 1974: 457-472.
14. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras; se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de coloración y el aumento utilizados.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas.

El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
 15. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
 16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, summary, introducción, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones.
 17. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 18. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definida en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se deben presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 19. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por la Revista Colombiana de Neumología.
 20. En la Sección: Tribuna de los Capítulos se publicarán artículos breves surgidos de la actividad científica de los diferentes capítulos de la Sociedad Colombiana de Neumología. En el caso de artículos de carácter no científico, su publicación quedará sujeta a la aprobación del Comité Editorial y, si es el caso, de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad.
 21. Para incluir presentaciones en la Sección: Broncoscopia, Imagen y discusión, se deberá enviar un resumen corto del caso presentado, con las fotos respectivas, preferiblemente en diapositiva, y de la mejor calidad posible, y al final una breve discusión centrada en la presentación endoscópica de la entidad en mención.
 22. El título resumido del artículo publicado aparece en las páginas pares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de 5 palabras.
 23. Las ideas, conclusiones, comentarios, etc, expresados por los diferentes autores no representan necesariamente posiciones de la Sociedad Colombiana de Neumología ni de su Revista. Por lo tanto, éstas no asumen responsabilidad alguna por las ideas expuestas por los autores. En caso de opiniones, posiciones, pautas o recomendaciones presentadas oficialmente por la Sociedad Colombiana de Neumología, se explicitará claramente.

Neumología

VOLUMEN 25 N° 2 AÑO 2013

CONTENIDO

EDITORIALES

- ¿Qué trae la nueva clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas? 73
Jorge Pulido Arenas

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Estudio descriptivo de biopsias pulmonares a cielo abierto en el Hospital Universitario San Ignacio 77
Ingrid Pérez, Darío Londoño Trujillo, Hernando Russi
- Evaluación de las características operativas de la escanografía de tórax de alta resolución: experiencia en el Hospital Universitario San Ignacio 84
Sandra Milena Ramírez, Luis Felipe Uriza, Darío Londoño

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Difusión de monóxido de carbono 92
Javier Iván Lasso Apráez
- Vasodilatadores pulmonares. Parte 1 98
Clara Patricia García

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Proteinosis alveolar: reporte de caso y revisión de opciones terapéuticas para el 2013 110
Laura Kattah, Darío Londoño
- Proteinosis alveolar idiopática. La presentación común de una rara enfermedad 117
Julia Edith Chamorro, Julián Darío Ñañez, Ramiro Pinedo

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Patrón en panal de abeja 122
Ana Cristina Manzano D., Olga Milena García, Carlos Celis Preciado

IMÁGENES EN BRONCOSCOPIA

- Secuelas de tuberculosis endobronquial 124
Alejandra Cañas

CLUBES DE REVISTA

- El reflujo gastroesofágico es un factor de riesgo de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica ... 125
Nathali Moreno Cortés, Carlos Celis Preciado

Neumología

VOLUMEN 25 N° 2 AÑO 2013

CONTENTS

EDITORIALS

- What does the new classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias bring?73
Jorge Pulido Arenas

ORIGINAL ARTICLES

- Descriptive study of open lung biopsies at the Hospital Universitario San Ignacio77
Ingrid Pérez, Darío Londoño Trujillo, Hernando Russi
- Evaluation of operative characteristics of High Resolution Chest CT: experience at the Hospital Universitario San Ignacio ..84
Sandra Milena Ramírez, Luis Felipe Uriza, Darío Londoño

TOPICS REVIEW

- Diffusing capacity for carbon monoxide92
Javier Iván Lasso Apráez
- Pulmonary Vasodilators. Part 198
Clara Patricia García

CASE REPORTS

- Alveolar proteinosis: case report and review of therapeutic options for 2013 110
Laura Kattah, Darío Londoño
- Idiopathic alveolar proteinosis. The common presentation of a rare disease..... 117
Julia Edith Chamorro, Julián Darío Ñañez, Ramiro Pinedo

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Honeycombing..... 122
Ana Cristina Manzano D., Olga Milena García, Carlos Celis Preciado

IMAGES IN BRONCHOSCOPY

- Endobronchial tuberculosis sequeale..... 124
Alejandra Cañas

JOURNAL CLUB

- Gastroesophageal reflux is a risk factor for exacerbations of chronic obstructive lung disease 125
Nathali Moreno Cortés, Carlos Celis Preciado

¿Qué trae la nueva clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas?

What does the new classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias bring?

JORGE PULIDO ARENAS, MD.

Las neumonías intersticiales idiopáticas son un grupo de enfermedades parenquimatosas pulmonares que comparten múltiples características entre ellas, pero que son lo suficientemente diferentes entre sí para ser designadas como entidades separadas (1).

Dentro de este grupo se incluyen la neumonía intersticial usual (NIU), la neumonía intersticial inespecífica (NII), la bronquiolitis respiratoria-enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI), la neumonía criptogénica en organización (NOC), la neumonía intersticial aguda (NIA), la neumonía intersticial linfoide (NIL) y la fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática (FEPP). El diagnóstico se obtiene de la combinación metódica y detallada de la historia clínica, el examen físico, los estudios de laboratorio, las imágenes diagnósticas y el estudio histopatológico, lo que permite diferenciar estas entidades de otras formas de enfermedad parenquimatosa difusa pulmonar (2).

El término idiopático se reserva para aquellas condiciones donde permanece desconocida la causa de la lesión pulmonar, descartando entidades frecuentes como enfermedades del tejido conectivo, reacciones

a medicamentos, asbestosis y neumonitis por hipersensibilidad, entre otras (1, 2).

Desde la última actualización de 2002 de la ATS/ERS sobre la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas, hay un progreso sustancial en varios aspectos (tablas 1 y 2) (3).

El abordaje diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas es multidisciplinario y dinámico. Requiere de la comunicación cercana entre el clínico, el radiólogo y el patólogo (1). Dentro de los datos clínicos es de vital importancia conocer los síntomas de presentación, los antecedentes exposicionales, la historia de tabaquismo previo y actual, las comorbilidades presentes, la función pulmonar y los hallazgos en pruebas de laboratorio y radiológicas (3). Esta aproximación multidisciplinaria no le resta importancia a la biopsia pulmonar para el diagnóstico de las NII; por el contrario, define los escenarios en los cuales es suficiente con los hallazgos de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) o si existe indicación de biopsia pulmonar. La concordancia entre observadores con relación al diagnóstico de las

Internista. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Jorge Pulido Arenas. Correo electrónico: jpulidoarenas@gmail.com

Recibido: 12-03-2013. Aceptado: 02-06-2013.

neumonías intersticiales depende de la experiencia del clínico y de la integración de la información por parte de las otras especialidades, resaltándose la importancia de que estos pacientes sean evaluados por equipos multidisciplinarios con experiencia y en centros hospitalarios de referencia (4, 5).

Como se mencionó inicialmente, es muy importante y a veces difícil el diagnóstico diferencial de estas entidades, pues suelen confundirse con la neumonitis por hipersensibilidad y viceversa. El abordaje multidisciplinario, como se describió previamente, es fundamental para la diferenciación entre NH y las neumonías intersticiales idiopáticas, particularmente la FPI y la NII (6). El análisis cuidadoso de los hallazgos en la TCAR sumado a la histopatología, ayudan al diagnóstico, siendo esencial la búsqueda detallada del factor desencadenante, aunque hasta el 30% de los pacientes no tiene una exposición claramente identificable (7). De igual forma, el diagnóstico diferencial con las enfermedades del colágeno vascular son causa frecuente de patrones de neumonía intersticial, especialmente NII. Sin embargo, los hallazgos clínicos, serológicos, radiológicos e histológicos son útiles para establecerlo.

Otra entidad que amerita mención son las neumonías intersticiales familiares (NIF). Continúan siendo clasificadas como neumonías intersticiales idiopáticas pese a que son secundarias a mutaciones heterocigóticas de múltiples genes (SFTPC, SFTPA2, TERT, TERC) hasta en el 20% de los casos (8). La presentación entre casos de neumonía intersticial familiar y esporádica es indistinguible en la TCAR y la biopsia. Por tanto, en quienes se sospeche neumonía intersticial idiopática debe indagarse por sus antecedentes familiares relevantes y, de acuerdo a esto, dirigir la búsqueda de mutaciones genéticas puntuales y de otros miembros de la familia potencialmente comprometidos (9).

En cuanto a la última clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas de la ATS/ERS de 2013, es de gran importancia la inclusión de la NII como una entidad clínico-patológica específica. Los criterios diagnósticos de las NII fueron mencionados recientemente por la ATS (10). La NII ocurre como una entidad idiopática pero también en situaciones

tan diversas como las enfermedades del colágeno, NH, toxicidad por medicamentos y en algunos pacientes con fibrosis pulmonar familiar. Es en estos escenarios en los que el abordaje multidisciplinario es de vital importancia (10). El pronóstico de la enfermedad es variable, oscilando entre la mejoría y la progresión a fibrosis terminal que conlleva a la muerte del paciente (11, 12).

En la FPI existe un nuevo algoritmo diagnóstico (13) que incluye tres niveles de certeza para los hallazgos radiológicos de NIU en la TCAR (NIU, NIU posible, inconsistente con NIU) y cuatro niveles de certeza para los hallazgos histopatológicos (NIU, probable, posible y ausente). Para el diagnóstico se requiere la exclusión de otras causas de enfermedad pulmonar intersticial, la presencia de un patrón de NIU en la TCAR en aquellos pacientes no susceptibles de biopsia pulmonar o la combinación de hallazgos en TCAR e histopatológicos en quienes fueron llevados a biopsia pulmonar. El hallazgo de FPI con hallazgos definitivos de NIU en la TCAR, conlleva una supervivencia menor que aquellos pacientes con TCAR indeterminada (14, 15).

Desde la última revisión en 2002 se ha acumulado nueva información importante en el grupo de las NII asociadas al tabaquismo. En general, la BR-EPI es una enfermedad de fumadores con exposición promedio de más de 30 paquetes/año (16). Bien se sabe que es un hallazgo histológico presente en todos los fumadores activos y puede considerarse un cambio fisiológico secundario al estímulo nocivo del humo del tabaco, pero en algunos individuos progresa en extensión para convertirse en una enfermedad intersticial. En la práctica clínica actual, la BR-EPI es una entidad que se diagnostica cada vez con más frecuencia sin necesidad de biopsia pulmonar en aquellos pacientes fumadores con las características radiológicas descritas y con lavado broncoalveolar que muestre macrófagos pigmentados en ausencia de linfocitosis (17). El curso de esta enfermedad es heterogéneo, con una minoría de pacientes que progresa a pesar de suspender el hábito de fumar (18).

Otra entidad conocida en esta categoría es la NID, un tipo de neumonía intersticial poco común, que aparece comúnmente en hombres fumadores, entre

30 a 40 años de edad aunque ha sido reconocida en no fumadores; al parecer está relacionada como la continuidad de una NID de la infancia en la edad adulta asociada a mutaciones en genes relacionados con el surfactante pulmonar (19).

En el grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas agudas o subagudas figuran la NCO y la NIA. La primera continúa incluida en la clasificación por su naturaleza idiopática y su frecuente confusión con otras formas de neumonías intersticiales, especialmente cuando hay progresión a fibrosis (3). La NIA es una condición de naturaleza idiopática, de curso rápido similar al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con una mortalidad cercana al 50% y que no tiene tratamiento específico. Los hallazgos radiológicos e histológicos en la fase aguda son indistinguibles del patrón histológico del SDRA (1).

De otra parte, está claramente establecido que en las neumonías intersticiales idiopáticas puede haber exacerbaciones agudas; actualmente se tiene mayor reconocimiento y mejor definición en la FPI y la NII (3). Dentro de estas, la FPI es la que más muestra este comportamiento. Sin embargo, en todas las situaciones es importante descartar causas secundarias de descompensación pulmonar aguda como infección, falla ventricular izquierda, neumotórax y tromboembolia pulmonar antes de atribuir los síntomas a una exacerbación aguda (20).

Así mismo, se ha creado una categoría adicional de neumonías intersticiales idiopáticas raras, dentro la cual se incluyen la NIL y la FEPP y aquellos patrones histológicos inusuales como la neumonía en organización fibrinosa aguda (NOFA) y la neumonía intersticial con patrón bronquiocéntrico (3).

Pese a los avances y el abordaje multidisciplinario exhaustivo, la categoría de neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables aplica para aquellas entidades en las que no se puede llegar a un diagnóstico final o que presentan sobreposición de patrones histológicos. De acuerdo con un estudio de cohorte reciente, este grupo representa el 10% de los pacientes evaluados en un centro de referencia de enfermedades pulmonares intersticiales (21). En estos casos el tratamiento debe dirigirse al diagnóstico más probable y al comportamiento esperado de la enfermedad.

Por último, la identificación de biomarcadores útiles para el diagnóstico, manejo y pronóstico es materia de investigaciones actuales. Altos niveles séricos de algunas proteínas epiteliales asociadas a macrófagos como la SP-A, SP-D, KL-6, CCL18 y MMP-7 se han asociado con deterioro rápido de la función pulmonar y/o supervivencia disminuida (22-25). Estas asociaciones requieren validación, pero sugieren que pueden existir herramientas adicionales útiles para identificar pacientes con alto riesgo de progresión.

En conclusión, el campo de las neumonías intersticiales idiopáticas cuenta con gran dinámica actual en investigación. Es muy importante la referenciación de los pacientes a centros con experiencia en estas patologías, conformados por equipos médicos multidisciplinarios donde la pericia de clínicos, radiólogos y patólogos es fundamental para efectuar un diagnóstico correcto, así como clasificar y tratar adecuadamente a los pacientes. Finalmente, es deseable desarrollar un algoritmo para la clasificación y manejo de los casos, sobre todo en aquellas situaciones en que no se dispone de histopatología y los hallazgos radiológicos en la TCAR no son diagnósticos.

Se esperan importantes avances en los próximos años respecto al descubrimiento, la implementación y el desarrollo de estudios genéticos y moleculares que revolucionen la aproximación diagnóstica a las neumonías intersticiales idiopáticas y permitan establecer el pronóstico de este grupo de enfermedades.

Tabla 1. Clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas de acuerdo con la ATS/ERS.

Neumonías intersticiales idiopáticas principales
Neumonía intersticial aguda
Neumonía criptogénica en organización
Neumonía intersticial descamativa
Bronquiolitis respiratoria–enfermedad pulmonar intersticial
Neumonía intersticial idiopática inespecífica
Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonías intersticiales idiopáticas raras
Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática
Neumonía intersticial linfoide
Neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables

Tabla 2. Categorización de las neumonías intersticiales idiopáticas principales.

Categoría	Diagnóstico clínico-radiológico-patológico	Patrones radiológicos y/o histopatológicos asociados
Aguda/subaguda	Neumonía intersticial aguda	Daño alveolar difuso
	Neumonía criptogénica en organización	Neumonía en organización
Asociadas al tabaquismo	Neumonía intersticial descamativa	Neumonía intersticial descamativa
	Bronquiolitis respiratoria-enfermedad pulmonar intersticial	Bronquiolitis respiratoria
Crónicas fibrosantes	Fibrosis pulmonar idiopática	Neumonía intersticial usual
	Neumonía intersticial idiopática inespecífica	Neumonía intersticial inespecífica

Bibliografía

- American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
- Hobbs S, Lynch D. The idiopathic interstitial pneumonias: an update and review. *Radiol Clin N Am.* 2014;52:105-20.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med.* 2013;188:733-48.
- Flaherty KR, Andrei AC, King TE Jr, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;175:1054-60.
- Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;170:904-10.
- Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. *Clin Chest Med.* 2004;25:531-47.
- Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:812-16.
- van Moersel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJ, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am J Resp Crit Care Med.* 2010;182:1419-25.
- Lawson WE, Loyd JE, Degryse AL. Genetics in pulmonary fibrosis-familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci.* 2011;134:439-3.
- Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society Project. *Am J Resp Crit Care Med.* 2008;177:1338-47.
- Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax.* 2011;66:61-5.
- Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS, et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;33:68-76.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
- Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Resp Crit Care Med.* 2008;177:433-9.
- Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;172:488-93.
- Fraig M, Shreesha U, Savici D, et al. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:647-53.
- Vasallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Resp Crit Care.* 2008;29:643-50.
- Portnoy J, Veraldi KL, Schwartz MI, Cool CD, Curren-Everett D, Cherniack RM, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest.* 2007;131:664-71.
- Doan ML, Guilleman RP, Dishop MK, Nogee LM, Langston C, Mallory GB, et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008;63:366-73.
- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE Jr, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;176:636-43.
- Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013;42:750-7.
- Barlo NP, van Moersel CHM, Ruven HJT, Zanen P, van der Bosch JMM, Grutters JC. Surfactant protein-D predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009;26:155-161.
- Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky JA, Schwartz MI, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;135:1557-63.
- Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Ohtsuka M. increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J Intern Med.* 2006;260:429-34.
- Prasse A, Probst C, Bargagli E, Zissel G, Toews GB, Flaherty KR, et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentrations predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2009;179:717-23.

Estudio descriptivo de biopsias pulmonares a cielo abierto en el Hospital Universitario San Ignacio

Descriptive study of open lung biopsies at the Hospital Universitario San Ignacio

INGRID PÉREZ, MD⁽¹⁾; DARÍO LONDOÑO TRUJILLO, MD⁽²⁾; HERNANDO RUSSI, MD⁽³⁾

Resumen

INTRODUCCIÓN: la biopsia pulmonar abierta es un instrumento muy valioso para acceder a la etiología de patologías pulmonares en los casos en que no se llega a un diagnóstico con otros exámenes menos invasivos. Provee un diagnóstico definitivo en casos de sospecha de neoplasias, infecciones y enfermedades intersticiales pulmonares, especialmente en el grupo de pacientes en quienes otros procedimientos menos invasivos como biopsias trasbronquiales o percutáneas guiadas por tomografía no han sido concluyentes.

MATERIALES Y MÉTODOS: se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en el cual se incluyó a todos los pacientes adultos llevados a biopsia pulmonar abierta entre el período de enero de 2007 hasta diciembre de 2011; los datos se obtuvieron de una base de datos de registro de procedimientos quirúrgicos realizados por el grupo de Cirugía de Tórax en las fechas descritas. Se identificó el diagnóstico médico reportado en la historia clínica y se comparó con el reporte histopatológico para evaluar si existieron cambios en el diagnóstico, pronóstico o tratamiento del paciente.

RESULTADOS: 326 pacientes fueron llevados a biopsia abierta del pulmón durante el período estudiado. Los diagnósticos más comunes en la biopsia fueron cáncer pulmonar 12%, metástasis a pulmón 8%, neumonía en organización 9%, granulomas 8%, antracosis 7%, bulas 6%, infecciones pulmonares 9%. En el grupo de pacientes con diagnóstico pre-quirúrgico sospechoso de malignidad (123 pacientes), en 107 (86%) se confirmó la sospecha de neoplasia y en 16 (13%) de los casos restantes se reportó patología benigna; en el grupo de pacientes con sospecha de patología infecciosa, se obtuvo el diagnóstico por biopsia en 28 (49%) de 57 pacientes. La mortalidad fue del 8,5%; al revisar la causa de muerte en los pacientes, la mayoría de los casos se relacionó con la patología de base del paciente: neumonía severa, empiema, falla orgánica múltiple y no atribuibles al procedimiento quirúrgico. Tras el reporte de patología de la biopsia abierta de pulmón se cambió el diagnóstico o la conducta en el 87% de los casos, lo que representa un rendimiento mucho mayor al reportado en la literatura, que llega del 18% al 65%.

CONCLUSIONES: la biopsia abierta de pulmón es un procedimiento con un bajo porcentaje de complicaciones y mortalidad, con un alto rendimiento diagnóstico, hecho que lo convierte en un elemento valiosísimo para el diagnóstico de la patología pulmonar, especialmente en el grupo de enfermedades pulmonares intersticiales, sospecha de neoplasia y casos con inmunocompromiso en los que se sospecha infección oportunista.

Palabras clave: *biopsia pulmonar; histología, diagnóstico.*

Abstract

INTRODUCTION: open lung biopsy is a very valuable instrument for establishing the etiology of lung diseases in cases where diagnosis cannot be reached by means of less invasive tests. It provides conclusive diagnosis in cases of suspected neoplasms, infections, and interstitial lung diseases, especially in the group of patients in whom less invasive procedures such as tomography-guided transbronchial or percutaneous biopsies have not been conclusive.

MATERIALS AND METHODS: a retrospective, descriptive, observational study was carried out, which included all adult patients taken to open lung biopsy over the period from Ja-

⁽¹⁾Médica Internista y Neumóloga. Cali, Colombia.

⁽²⁾Médico Internista y Neumólogo. Jefe Médico servicio de Neumología, Hospital del Valle. Cali. Colombia. Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Titular Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

⁽³⁾Médico Cirujano de tórax. Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Correspondencia: Darío Londoño, Carrera 7 No. 40-62, 6-Piso, Unidad de Neumología. Correo electrónico: dlondono@javeriana.edu.co
Recibido: 02-04-2013. Aceptado: 01-06-2013.

nuary 2007 to December 2011; the data was obtained from a database in which surgical procedures performed by the Thoracic Surgery group during that period are registered. The medical diagnosis reported in the clinical record was identified and compared with the histopathological report in order to assess whether there were changes in the diagnosis, prognosis, or treatment of the patient.

RESULTS: 326 patients were taken to open lung biopsy during the study period. The most common diagnoses reached by biopsy were: lung cancer 12%, lung metastasis 8%, organizing pneumonia 9%, granulomas 8%, anthracosis 7%, bullae 6%, and lung infections 9%. In the group of patients with pre-surgical clinical suspicion of malignancy, suspected neoplasm was confirmed in 107 (86%), and benign disease was reported in 16 (13%) of the remaining cases; in the group of patients with suspected infectious disease, diagnosis was reached by biopsy in 28 (49%) of 57 subjects. The mortality rate was 8,5%; most fatalities were related to the subject's baseline condition: severe pneumonia, empyema, or multiple organ failure, and the surgical procedure was not to be considered accountable. After the histopathological report of the open lung biopsy specimen, the diagnosis or management was changed in 87% of the cases, which represents a yield much greater than that reported in the literature, which ranges from 18% to 65%.

CONCLUSIONS: open lung biopsy is a procedure whose rate of complications and mortality is low, while its diagnostic yield is high. This makes it a very valuable element for diagnosing pulmonary diseases, especially in the group of interstitial lung diseases, suspected neoplasm, and immunocompromised cases where opportunistic infection is suspected.

Keywords: *opne lung biopsy, histology diagnosis.*

Introducción

La biopsia pulmonar abierta es un instrumento muy eficaz para acceder a la etiología de patologías pulmonares en los casos en los que no hay un diagnóstico con otros exámenes menos invasivos (1). Provee un diagnóstico definitivo en casos de sospecha de neoplasias, infecciones y enfermedades intersticiales pulmonares (2), especialmente en el grupo de pacientes en quienes otros procedimientos menos invasivos como biopsias trasbronquiales o percutáneas guiadas por tomografía no han sido definitivos (3).

Hay tres grandes grupos de pacientes en quienes la biopsia pulmonar tiene gran relevancia; el primero de ellos corresponde a pacientes inmuno-comprometidos con lesión pulmonar, por ejemplo pacientes con VIH, leucemia, linfomas o uso crónico de esteroides (4). Dentro de los diagnósticos diferenciales encontrados en este grupo al ser llevados a biopsia abierta se encuentran: patologías infecciosas (30%), intersticiales (21%), neoplasias (13%), daño alveolar difuso (17%), entre otros (5). El segundo grupo lo conforman sujetos con enfermedades pulmonares intersticiales donde la naturaleza heterogénea de la lesión pulmonar no permite gran rendimiento diagnóstico con estudios no invasivos (6); en este grupo de patologías se ha reportado diagnóstico en el 92%

¿Qué se conocía previamente del tema?

La biopsia pulmonar abierta se ha constituido como la estrategia diagnóstica final en el paciente con enfermedad pulmonar de causa no clara. No obstante, se ha descrito que las nuevas técnicas endoscópica y la biopsia guiada por TAC ha hecho que su frecuencia se disminuya.

¿Qué aporta el estudio?

Una seria retrospectiva de casos, realizada en un centro de referencia, mostró que la biopsia pulmonar abierta muestra alto rendimiento diagnóstico, especialmente en el grupo de enfermedades intersticiales, neoplasias e inmunocomprometidos.

de los casos de neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis y fibrosis pulmonar idiopática. Pero hay un 15% de patologías que aún después de la biopsia abierta quedan como neumonía intersticial no clasificable (7, 8). El tercer grupo corresponde a sujetos en quienes se requiere estudio de nódulos pulmonares. En este grupo se reportan diagnósticos de adenocarcinoma de pulmón (35%), escamocelular (14%), carcinoide (11%) entre los más frecuentes. Dentro de las metástasis a pulmón más reportadas están: cáncer de colon, seno, riñón y melanoma.

Con la evolución de las técnicas quirúrgicas, procedimientos como las biopsias pulmonares guiadas por videotoroscopia adquieren gran valor dada la

menor tasa de complicaciones y menor tiempo de hospitalización (10, 11). Es así como en algunos centros quirúrgicos este procedimiento se realiza de manera ambulatoria (12).

Dada la conocida importancia de la biopsia pulmonar en el estudio de la patología pulmonar, se decidió realizar una revisión de las biopsias pulmonares llevada a cabo durante 2007 a 2011 en el Hospital Universitario San Ignacio y así obtener información de epidemiología local respecto a este tema. Dentro de este estudio se decidió efectuar una revisión inicial de las biopsias solo en los casos en los que se consideró una enfermedad infecciosa, lo cual permitió hacer este estudio observacional descriptivo retrospectivo donde no solo se conoció el perfil epidemiológico propio, sino hacer una retroalimentación acerca del rendimiento y la costoefectividad de los procedimientos y métodos diagnósticos en nuestro medio.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en el cual se incluyó a todos los pacientes adultos llevados a biopsia pulmonar abierta entre el período de enero del 2007 hasta diciembre del 2011, cuyos datos se obtuvieron de una base de datos de registro de procedimientos quirúrgicos realizados por el grupo de Cirugía de Tórax en las fechas descritas.

En quienes se había realizado una biopsia abierta, tras la inclusión en el estudio, se revisó la historia clínica electrónica utilizando el sistema de registro del Hospital Universitario San Ignacio: SAHI. En cada uno de ellos se evaluaron variables de edad, género, motivo de consulta al grupo de cirugía de Torax, antecedentes relevantes, hallazgos de la escanografía de tórax según informe de radiología, estudios de microbiología y estudios no invasivos previos a la cirugía abierta como broncoscopias o biopsias transbronquiales o percutáneas guiadas por tomografía. También se incluyeron variables relacionadas con las complicaciones afines al procedimiento quirúrgico, además de la mortalidad y su relación con el procedimiento. Se describió el tipo de cirugía efectuada y el hallazgo intra-quirúrgico. Paralelamente, se

evaluó el tiempo con tubo de tórax, en especial para determinar el impacto de la llegada de la toracoscopia a la institución.

Se identificó el diagnóstico médico reportado en la historia clínica por el cual se solicitó la biopsia quirúrgica, el cual se consideró pre-quirúrgico, y se comparó con el diagnóstico post-quirúrgico tras el reporte histopatológico de la biopsia pulmonar para evaluar si existieron cambios en el diagnóstico, pronóstico o tratamiento del paciente, o si por el contrario no hubo lugar a variables en el manejo luego de conocer el resultado de la biopsia.

Las biopsias fueron analizadas para estudios de histología, coloraciones especiales en búsqueda de infecciones en los casos seleccionados por el grupo tratante, y pruebas de inmunohistoquímica, en especial para los pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer.

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los datos y se decidió separar las biopsias en cuatro grupos grandes: cáncer, infecciosas, intersticiales y varios.

Resultados

En total, se llevaron a biopsia abierta del pulmón 326 pacientes durante el período estudiado. Las biopsias fueron realizadas por toracostomía abierta, y en los últimos años por videotoracoscopia. Al sexo masculino pertenecía fue 197 (60%) y al femenino 129 (40%) (tabla 1).

Los síntomas más reportados en la historia clínica fueron: tos (31%), disnea (30%), fiebre (12%), control radiográfico en pacientes con patología tumoral (22%), hemoptisis (2%) y otros (1%) (tabla 2).

En los antecedentes no fue posible determinar la historia ocupacional ni de tabaquismo en todos los pacientes; en los antecedentes patológicos se encontraron tres pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón y 58 (17%) con neoplasias extra-pulmonares. Se observaron neoplasias hematológicas en 27 (8%) pacientes y patología obstructiva pulmonar en 14 (4%). En el grupo de pacientes con compromiso de la inmunidad el 10% tenía diagnóstico de VIH-SIDA y el 5% usaba esteroides de forma crónica (por enfermedad reumatológica).

Tabla 1. Distribución de las biopsias por género y por tipo de entidad.

	Infección	Cáncer	Varios	Intersticiales	Todos
Total pacientes	57	123	91	55	326
Hombres	39	68	55	35	197
Mujeres	18	55	36	20	129

Tabla 2. Presentación clínica.

	Infección	Cáncer	Varios	Intersticiales	Todos
Control Rx.	2	58	13	0	73
Disnea	8	30	38	24	100
Estridor	0	0	0	0	0
Fiebre	22	2	9	7	40
Hemoptisis	1	1	3	3	8
Neutropenia febril	1	0	0	1	2
Pérdida de peso	0	1	1	0	2
Tos	23	31	27	20	101

La manifestación radiológica principal en la tomografía de tórax fue la presencia de nódulos pulmonares (tabla 3).

Dentro de los estudios de laboratorio clínico que sirvieron para confirmar el diagnóstico etiológico en 39 pacientes se encuentran ADA (adenosin deaminasa), baciloscopias, cultivos de micobacterias y PPD en 13 pacientes y para criptococo y *P. jirovecii* en solo cinco pacientes.

Del total de pacientes con biopsia pulmonar, al 30% se les realizó previamente broncoscopia diagnóstica, de las cuales el 50% fueron normales, el 32% con endobronquitis; dentro de los otros hallazgos se describió estenosis, masas endobronquiales y sangrado en el 18% de los casos.

La mayoría de las muestras de patología se obtuvieron de biopsias en cuña vía toracotomía abierta (65%), toracoscopia (10%), lobectomía en 42 pacientes (12%) y neumonectomía en 10 pacientes (3%). Dentro de los hallazgos intra-quirúrgicos, el más informado fue nódulos pulmonares (31%),

seguido por masas (18%), antracosis (8%), hepaticización (6%), bulas (4%) y normal (4%). Otros hallazgos descritos en 28% de los casos fueron: abscesos pulmonares, adherencias, cavernas, granulomas, áreas de necrosis.

En la historia clínica no se reportaron complicaciones secundarias a la cirugía en 159 pacientes (48%), en 62 casos las complicaciones más reportadas fueron el neumotórax residual (19%), seguido por las atelectasias (7%). 26 pacientes (8%) fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo, no por complicación relacionada con la cirugía sino por la patología de base. Otras complicaciones reportadas en menor grado fueron: derrame pleural con alto gasto de líquido y reintervención quirúrgica ((7 pacientes, 2%). El tubo de tórax estuvo durante dos días en 90 pacientes (27%), 3 días en 50 (15%) y 1 día en 37 (11%). Solo 19 pacientes tuvieron el tubo de tórax por más de 20 días (6%).

De los 326 pacientes, los diagnósticos más encontrados en la biopsia fueron cáncer pulmonar (12%), metástasis a pulmón (8%), neumonía en

Tabla 3. Patrones radiológicos de la tomografía axial de los pacientes.

Consolidación	36	11%
Árbol en gemación	11	3%
Nódulos centrilobulillares	9	3%
Micronódulos	8	2%
Masa	47	14%
Nódulos	78	24%
Nódulo maligno	21	6%
Nódulo tejido blando	28	8%
Vidrio	29	8%
Derrame	14	4%
Otros	45	14%

organización (9%), granulomas (8%), antracosis (7%), bulas (6%) e infecciones pulmonares (9%). En el grupo de pacientes con diagnóstico pre-quirúrgico sospechoso de malignidad (123 pacientes), se confirmó la sospecha de neoplasia en 107 casos (86%) y patología benigna en los 16 (13%) restantes. En cuanto a los casos de cáncer pulmonar, se observó la siguiente distribución: adenocarcinoma (18 casos), bronquioloalveolar (7 casos), escamocelular (8 casos), neuroendocrino (1 caso), carcinoide (6 casos), carcinoma (1 caso); en aquellos con patología tumoral extrapulmonar, se logró documentar metástasis en 26 casos; otras lesiones neoplásicas en 24 pacientes y 6 pacientes con adenocarcinoma primario no conocido.

En el grupo de patología intersticial (55 pacientes), se documentaron 27 casos con neumonía en organización, 8 con neumonía intersticial no específica, 5 con neumonía intersticial linfoide, 2 con neumonía intersticial usual, 3 con neumonía de hipersensibilidad, un de proteinosis y uno de sarcoidosis, lográndose confirmar compromiso intersticial en 47 casos (85%).

En el grupo de patología infecciosa (57 pacientes), se logró confirmar una entidad infecciosa con la siguiente distribución: abscesos (6 casos), criptococosis (6 casos), *P. jirovecii* (6 casos), histoplasmosis (4 casos), paracoccidioidomicosis (1 caso) y tuberculosis

(5 casos). En total se obtuvo el diagnóstico por biopsia en 28 (49%) de 57 pacientes. Hubo un grupo de 13 pacientes en quienes se documentaron granulomas; en éstos los estudios de microbiología permitieron corroborar el diagnóstico de tuberculosis (cultivo micobacterias, ADA, PPD, baciloscopia), obteniéndose un diagnóstico definitivo en 50 de 57 pacientes.

En el grupo varios (91 pacientes), se agruparon pacientes con pruebas no diagnósticas previas a la cirugía, sin un diagnóstico probable pre-quirúrgico, y se hallaron las siguientes entidades: antracosis (14 casos), bulas (18 casos), silicosis (11 casos), granulomas (7 casos), hemorragia alveolar (4 casos), vasculitis (2 casos), daño alveolar difuso (3 casos), entre otros.

Se realizó una revisión del impacto de la biopsia en la situación del paciente, bien fuera por cambio de diagnóstico y/o sus implicaciones en el tratamiento o pronóstico, y se obtuvo un cambio relacionado con diagnóstico por la biopsia en 87% de los casos; en solo 40 pacientes (12%), no se obtuvo ningún cambio, e incluso fue negativa o con resultados muy inespecíficos (tabla 4).

La mortalidad fue del 8,5%. Al revisar la causa de muerte, en la mayoría de los casos se halló relación con la patología de base del paciente: neumonía severa, empiema, falla orgánica múltiple y no atribuible al procedimiento quirúrgico.

Discusión

Este estudio permitió conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes llevados a biopsia pulmonar abierta en el Hospital Universitario San Ignacio entre el período 2007 y 2011. En total se recolectaron 326 pacientes, 60% hombres y 40% mujeres. Los síntomas más reportados fueron tos (31%) y disnea (30%). Se contó con un grupo muy especial de pacientes que pertenecen al Centro Oncológico Javeriano, con diagnóstico oncológico establecido, quienes terminan en la consulta de cirugía de tórax tras encontrar alguna anomalía en el control radiológico regular; estos pacientes representaron el 22% de los casos.

Como se describe en la literatura, los hallazgos en la escanografía de tórax que más se relacionaron

Tabla 4. Impacto de las biopsias y mortalidad.

	Infección	Cáncer	Varios	Intersticiales	Todos
Diagnóstico	45	106	45	51	247
No cambios	3	4	29	4	40
Tratamiento	9	13	17	0	39
Muerto	10	10	2	6	28
Vivo	47	113	89	49	298

con la solicitud de biopsia fueron la presencia de nódulos (24%), nódulo con características radiológicas atribuibles a malignidad (6%) y masas (14%). Dentro de los hallazgos sugestivos de infección en pacientes inmunocomprometidos que fueron llevados a biopsia abierta, se encontraron árbol en gemación, nódulos centrilobulillares, vidrio esmerilado y consolidación en 19% de los casos.

Los estudios preliminares como broncoscopia, biopsias tras-bronquiales o percutáneas guiadas por tomografía no aportaron en gran medida al diagnóstico, y esta fue una de las principales razones de llevar a los pacientes a biopsia abierta de pulmón. En 13 pacientes se confirmó el diagnóstico de tuberculosis gracias a los resultados del laboratorio clínico. Es de aclarar que un grupo importante de pacientes no fue llevado a otras ayudas diagnósticas del laboratorio clínico en relación con la patología pulmonar; en total 161 de 326 pacientes.

En los 326 pacientes se documentaron como diagnósticos más frecuentes relacionados con la biopsia: cáncer de pulmón (12%), metástasis a pulmón (8%), BOOP (9%), granulomas (8%), antracosis (7%), bulas (6%) e infecciones pulmonares (9%). En el grupo de patología intersticial se confirmó diagnóstico intersticial en 47 casos (85%), el diagnóstico más frecuente fue neumonía en organización. En el grupo de pacientes con sospecha de patología infecciosa se obtuvo el diagnóstico por biopsia en 28 (49%) de 57 casos.

De 326 pacientes, se tuvo cambio relacionado con el diagnóstico por el resultado de la biopsia abierta de pulmón en 87% de los casos, que es un rendimiento mucho mayor al reportado en la literatura, del 18% al 65% (2). Es importante aclarar que se contó un grupo

importante de patología tumoral con una alta probabilidad pre-test de tener un resultado positivo. Solo en 40 pacientes (12%), no se obtuvo ningún cambio, e incluso fue negativa, o con resultados como antracosis, fibrosis, entre otros.

En la literatura se describe una tasa de complicaciones con la biopsia abierta del pulmón de hasta 7% (8); la complicación más reportada es dolor y fuga de aire. En este estudio no se reportó en la historia clínica ninguna complicación secundaria a la cirugía en 48% de los casos. La complicación más reportada fue el neumotorax residual (19%), pero ninguno de los pacientes requirió cambios en el tratamiento ni hubo alteración de su condición clínica. La segunda complicación reportada fue atelectasia en 7% de los casos. Veintiséis pacientes requirieron Unidad de Cuidado Intensivo (8%) por complicaciones relacionadas con la patología de base.

En la literatura se describe una mortalidad menor al 1% asociada con la biopsia abierta de pulmón, mientras que en este estudio se encontró una mortalidad del 8,5%. No obstante, cabe aclarar que la causa de muerte estuvo más relacionada con la patología de base del paciente (neumonía severa, empiema, falla orgánica múltiple), y no necesariamente fue atribuible al procedimiento quirúrgico.

Conclusión

La biopsia abierta de pulmón es un procedimiento con un bajo porcentaje de complicaciones y mortalidad, con un alto rendimiento diagnóstico, lo cual lo convierte en un elemento muy valioso para el diagnóstico de la patología pulmonar, en especial en el grupo de enfermedades pulmonares

intersticiales, ante posible neoplasia y en pacientes inmunocomprometidos en quienes se sospecha infección oportunista.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Lewis M, McKenna M, Falk J, Chau G. Medical management of the thoracic surgery patient. Saunders Elsevier; 2009.
- Rivas JJ, Freixinet J, Rodríguez de Castro F y Grupo Español de Cirugía Toracoscópica Videoasistida. Estudio multicéntrico español cirugía videotoracoscópica. Arch Bronconeumol. 2002;38(2):60-3.
- Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. Am Rev Respir Dis. 1981;123:280-5.
- Bruce D, Cheson M, Wolfram E, et al. Value of Open – Lung Biopsy in 87 Immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. Cancer. 1985; 55: 453 -459.
- Robbins BE, Steiger Z, Wilson RF, et al. Diagnosis of acute diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients by open lung biopsy of the lung. Surg Gynecol Obstet. 1992;175:8-12.
- Chan G, Yung-Chie Lee, Chen-Tu Wu, Hsao-Hsun Hsu, Pei-Ming Huang, Yih-Leong. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:984-990.
- Zegdi R, Azorin J, Tremblay B, Destable MD, Paul S. Surgical experience videothoracoscopic lung biopsy in diffuse infiltrative lung diseases: a 5-year. Ann Thorac Surg. 1998;66:1170-1173.
- Morell F, Reyes L, Doménech G, de Gracia J, Majó J, Ferrer J. Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease. Arch Bronconeumol. 2008;44:185-91.
- Davies B, Ghosh S, Hopkinson D, Vaughan G, Rocco G. Solitary pulmonary nodules: pathological outcome of 150 consecutively resected lesions. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2005;4:18-20.
- Bensard DD, Melntyre RC, Waring BJ, Simon JS. Comparison of videothoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. Chest. 1993;103:765-770.
- Ferson PF, Landreneau RJ, Dowling RD, Hazelrigg SR, Ritter P, Nunchuck S, et al. Comparison of open versus thoracoscopic lung biopsy for diffuse infiltrative pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;106:194-199.
- Chang AC, et al. Diagnostic thoracoscopic lung biopsy: an outpatient experience. Ann Thorac Surg. 2002;74:1942-7.

Evaluación de las Características Operativas de la escanografía de tórax de alta resolución: experiencia en el Hospital Universitario San Ignacio

Evaluation of operative characteristics of High Resolution Chest CT: experience at the Hospital Universitario San Ignacio

SANDRA MILENA RAMÍREZ, MD⁽¹⁾, LUIS FELIPE URIZA, MD, MSc⁽¹⁾, DARÍO LONDOÑO MD, MSc⁽²⁾

Resumen

INTRODUCCIÓN: con respecto al valor clínico de la escanografía de tórax de alta resolución se ha considerado que algunos estudios pueden ofrecer descripciones radiológicas muy finas que derivan en muchas ocasiones en intervenciones diagnósticas adicionales e invasivas que al final no confirman la sospecha diagnóstica planteada inicialmente y tampoco asignan ningún significado a los hallazgos radiológicos descritos.

OBJETIVOS: el propósito del presente estudio es evaluar las características operativas de la escanografía de tórax al compararla con un patrón de oro combinado (biopsias, estudios de microbiología y seguimiento clínico), que permita evaluar su rendimiento diagnóstico. Así mismo evaluar la necesidad del TCAR en el abordaje diagnóstico del paciente con patología pulmonar, evaluando de esta forma el porcentaje de intervenciones diagnósticas invasivas adicionales que se realizaron por los hallazgos encontrados en la escanografía de tórax, y que al final tuvieron resultados no diagnósticos.

MATERIALES Y MÉTODOS: se realizó un estudio retrospectivo revisando las historias clínicas de 250 pacientes a quienes se les practicó TCAR en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), en Bogotá, Colombia entre abril de 2008 y abril de 2010. El diagnóstico presuntivo sugerido por las imágenes y la descripción de los hallazgos semiológicos se compararon con un patrón de oro combinado; una vez establecido el diagnóstico definitivo según el patrón de oro combinado, los pacientes fueron clasificados en categorías etiológicas.

RESULTADOS: de los 250 casos revisados, se encontró que el 44,8% de los pacientes tenían enfermedades infecciosas, el 19,6% tenían patologías neoplásicas, el 17,12% enfermedades intersticiales, el 9,2% otras enfermedades pulmonares, el 4 % hallazgos indeterminados, el 3,2% patología infecciosa e intersticial simultáneamente, y finalmente 2% eran normales. La sensibilidad del TCAR para diagnosticar enfermedad pulmonar en la población general del estudio fue de 83,3% y la especificidad de 90,9%. Presentó un valor predictivo positivo del 99,5% y un valor predictivo negativo del 94.09%.

CONCLUSIONES: la escanografía de tórax de alta resolución es una herramienta útil para el abordaje del paciente con enfermedad pulmonar. Tiene una alta capacidad para detectar lesión pulmonar, proponer diagnósticos diferenciales y orientar el sitio más adecuado para tomar una biopsia. Es importante interpretar el estudio con información clínica que permita realizar un abordaje diagnóstico exitoso.

Palabras clave: TAC de tórax, sensibilidad, especificidad, alta resolución.

Abstract

INTRODUCTION: with regard to the clinical value of high-resolution chest scanning, it has been considered that some studies can offer very fine radiologic descriptions that often lead to additional invasive diagnostic interventions that in the end do not confirm the initial diagnostic suspicion, nor assign meaning to the described radiologic findings.

⁽¹⁾Radiólogo. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio
⁽²⁾Internista, Neumólogo. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

Correspondencia: Luis Felipe Uriza.
Correo electrónico: lfuriza@javeriana.edu.co.
Recibido: 20-04-2013. Aceptado: 6-05-2013

OBJECTIVES: the purpose of this study is to assess the operational characteristics of chest scanning compared to a combined gold standard (biopsies, microbiologic studies, and clinical follow-up), in order to assess its diagnostic yield. It also intends to assess the need for high-resolution chest scanning in the diagnostic workup of the patient with pulmonary disease, thus assessing the percentage of additional invasive interventions that were carried out with regard to the findings of the chest scan, and that eventually had non-diagnostic results.

MATERIALS AND METHODS: a retrospective study was carried out by reviewing the clinical records of 250 patients who underwent high-resolution chest scanning at San Ignacio University Hospital in Bogota, Colombia, between April 2008 and April 2010. The presumptive diagnosis suggested by the images and the description of semiological findings were compared with a combined gold standard; once the final diagnosis was established by the combined gold standard, the patients were classified into etiological categories.

RESULTS: of 250 reviewed cases, it was found that 44,8% of the patients had infectious diseases, 19,6% had neoplastic diseases, 17,12% had interstitial diseases, 9,2% had other pulmonary diseases, 4% had undetermined findings, 3,2% had simultaneous infectious and interstitial disease, and 2% were normal. The sensitivity of high-resolution chest scanning for diagnosing pulmonary disease in the general population of the study was 83,3%, and its specificity was 90,9%. Positive predictive value was 99,5%, and negative predictive value was 94,09%.

CONCLUSIONS: high-resolution chest scanning is a useful tool for the workup of the patient with lung disease. It is highly capable of detecting pulmonary injuries, proposing differential diagnoses, and orienting the most adequate site for biopsy. It is important to interpret the study with clinical information that permits successful diagnostic workup.

Keywords: *Chest CT scan, sensitivity, specificity, high-resolution.*

Introducción

En abril de 2008 nuestra institución adquirió un nuevo escanógrafo multicorte de 64 canales de detección que ofrecía múltiples ventajas sobre el equipo anterior. En el estudio del tórax, las ventajas están dadas principalmente por una mayor velocidad en la adquisición de imágenes lo que permite realizar estudios angiográficos más precisos así como disminuir la posibilidad de artificios de movimiento causados por la respiración. Otras ventajas del nuevo equipo en el estudio del tórax son la realización de imágenes multiplanares y de un fino espesor de corte de 0,5 mm que acompañado de algoritmos de reconstrucción de alta frecuencia espacial buscan maximizar los detalles finos del parénquima pulmonar, obteniendo escanografías de tórax de alta resolución (TCAR).

Los hallazgos que se describirían en estudios de mayor resolución y calidad generaron grandes expectativas sobre el impacto que tendrían en el estudio de la patología pulmonar. Sin embargo, algunos años después existe la impresión aun no probada entre algunos especialistas que consideran que estos estudios ofrecen descripciones radiológicas muy finas que derivan en muchas ocasiones en intervenciones diagnósticas adicionales e invasivas que al final no confirman la sospecha diagnóstica

planteada inicialmente y tampoco asignan ningún significado a los hallazgos radiológicos descritos.

El propósito de este estudio es evaluar las características operativas de la escanografía de tórax al compararlo con un patrón de oro combinado (biopsias, estudios de microbiología y seguimiento clínico), que nos permita evaluar su rendimiento diagnóstico. También es importante evaluar la necesidad del TCAR en el abordaje diagnóstico del paciente con patología pulmonar, por lo que nuestro estudio también determina el porcentaje de intervenciones diagnósticas invasivas adicionales que se realizaron por los hallazgos encontrados en la escanografía de tórax, y que al final tuvieron resultados no diagnósticos. Estas intervenciones incluyen lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial y biopsia a cielo abierto.

Hay varios estudios científicos que han evaluado la relación radiológica y patológica principalmente de enfermedades pulmonares infecciosas y tumorales. Nuestro estudio determinará las características operativas del TCAR en un grupo general que incluye los pacientes a quienes se les realizó escanografía de tórax y también evaluará el rendimiento diagnóstico por subgrupos de patologías pulmonares (enfermedades intersticiales, infecciones, neoplasias, otros).

Materiales y métodos

Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo revisando las historias clínicas de 250 pacientes a quienes se les practicó TCAR en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), en Bogotá, Colombia entre abril de 2008 y abril de 2010. El diagnóstico presuntivo sugerido por las imágenes y la descripción de los hallazgos semiológicos se compararon con un patrón de oro combinado que corresponde a resultados de microbiología, broncoscopias, biopsias y seguimiento clínico (incluye exámenes de laboratorios convencionales y respuesta al tratamiento empírico). Una vez establecido el diagnóstico definitivo según el patrón de oro combinado, los pacientes fueron clasificados en seis categorías:

- Enfermedades infecciosas
- Neoplasias (primarias y metástasis)
- Enfermedades intersticiales difusas (ocupacionales, toxicidad, idiopáticas, sarcoidosis, amiloidosis, proteinosis, hemorragia alveolar, enfermedades del colágeno, vasculitis)
- Otros procesos patológicos (edema pulmonar, SDRA, enfisema, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis, fibrosis quística, hipertensión pulmonar)
- Pacientes con enfermedades infecciosas e intersticiales simultáneamente
- Hallazgos indeterminados

Los pacientes elegibles, fueron aquellos a quienes se les realizó seguimiento clínico en el HUSI. Se excluyeron los pacientes que solicitaron salida voluntaria, que continuaron con el manejo en otra institución (remitidos) o que no tuvieron seguimiento clínico.

Escanografía de tórax de alta resolución

Las escanografías evaluadas fueron realizadas en un tomógrafo multicorte Toshiba de 64 canales de detección, con el paciente en decúbito supino, en inspiración completa, cortes de 0,5 mm, utilizando algoritmos de alta frecuencia espacial y se obtuvieron reconstrucciones multiplanares. Se

practicaron imágenes en espiración en los casos que lo ameritaron.

Variables

Las variables demográficas evaluadas fueron edad, sexo, antecedente de tabaquismo, antecedente de exposición a humo de leña, antecedente de exposición a otras sustancias (sílice, carbón y otros tóxicos), antecedente de neoplasia y estado inmune actual (inmunocompetente o inmunosuprimido).

Respecto a las variables del TCAR, los hallazgos semiológicos estudiados fueron nódulos centrilobulillares tipo “árbol en gemación”, otros nódulos centrilobulillares, nódulos con densidad en vidrio esmerilado, nódulos perilinfáticos, nódulos del espacio aéreo, micronódulos, nódulos espiculados, nódulos grandes, nódulo pulmonar solitario, engrosamiento de septos interlobulillares, opacidad en vidrio esmerilado, patrón de perfusión en mosaico, panal de abeja, masa intrapulmonar, consolidación, enfisema y otros hallazgos (incluyendo adenomegalias, lesiones pleurales, masas mediastinales, atelectasias, nódulos cavitados, nódulos subpleurales, signo del “halo en vidrio esmerilado”, engrosamiento paredes bronquiales, hipertensión pulmonar, bronquiectasias, disminución volumen pulmonar, granuloma calcificado).

De acuerdo a los hallazgos en TCAR y a la información clínica disponible, los radiólogos propusieron un diagnóstico para cada paciente, y en algunos casos plantearon diagnósticos diferenciales. Durante la evolución clínica las variables estudiadas fueron lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar, laboratorios (incluye cultivos, baciloscopias, anticuerpos anti LES, PCR para citomegalovirus, galactomanano), respuesta al tratamiento empírico en los casos que se usó, y diagnóstico final (se obtuvo con la información de los exámenes, respuesta al manejo instaurado y seguimiento clínico).

Consideraciones éticas

El presente estudio fue diseñado en conformidad a lo establecido en la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en

Salud” para investigación en seres humanos. El estudio fue sometido a aprobación por el Comité de Ética en Investigaciones del Hospital Universitario San Ignacio. Este estudio es considerado una investigación de riesgo mínimo según criterios establecidos por la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud” acerca de la investigación en seres humanos.

Dado que se trató de un estudio retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas y se protegió la identidad de los sujetos incluidos no se consideró necesario el uso de consentimiento informado.

Resultados

Pacientes

En el estudio fueron incluidos 250 pacientes, de los cuales el 46% eran de sexo femenino y el 54% de sexo masculino (tabla 1).

La edad promedio de los pacientes de este estudio fue de 45 años. El 53,2% de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo, el 22,8% exposición a humo de leña y el 6 % antecedentes exposicionales a sustancias como el carbón, sílice y otros tóxicos. El 33,62% de los pacientes tenían antecedente de cáncer y el 53,2% estaban inmunosuprimidos por infección por VIH, neoplasias, trasplantes o uso crónico de esteroides. El 18,8% de la población de estudio tenía antecedente de infección por retrovirus (tabla 2).

De los 250 casos revisados, se encontró que el 44,8% de los pacientes tenían enfermedades infecciosas, el 19,6% tenían patologías neoplásicas, el 17,12% enfermedades intersticiales, el 9,2% otras enfermedades pulmonares, el 4% hallazgos indeterminados, el 3,2% patología infecciosa e intersticial simultáneamente, y finalmente el 2% eran normales (tabla 3).

Tabla 1. Distribución por sexo de los pacientes.

Sexo	n (%)
Femenino	115 (46)
Masculino	135 (54)

En el grupo de pacientes con enfermedades infecciosas, los hallazgos semiológicos más frecuentes en el TCAR fueron consolidación (37,5%), opacidad difusa en vidrio esmerilado (33,03%) y nódulos centrilobulillares tipo árbol en gemación (29,46%). En la categoría de neoplasias, los hallazgos más frecuentes fueron nódulos grandes (40,81%), nódulos espiculados (22,44%) y masa intrapulmonar (22,44%). En el grupo de enfermedades intersticiales, la opacidad difusa en vidrio esmerilado (60,46%), engrosamiento liso o nodular de septos interlobulillares (53,48%) y consolidación (32,55%) fueron los más encontrados. En la categoría de otras enfermedades pulmonares, los hallazgos más habituales fueron enfisema (39,13%) y consolidación (34,78%). Los estudios de pacientes con enfermedades infecciosas e intersticiales simultáneamente presentaron con mayor frecuencia nódulos centrilobulillares tipo árbol en gemación (62%) y nódulos grandes (40%). Los casos

Tabla 2. Distribución de las características clínicas de los 250 pacientes del estudio.

Característica	n (%)
Antecedente fumador	133 (53,2)
Antecedente exposición a humo leña	57 (22,8)
Antecedentes exposicionales	15 (6)
Antecedente de neoplasia	84 (33,6)
Inmunosupresión actual	133 (53,2)
Antecedente VIH	47 (18,8)

Tabla 3. Frecuencia de pacientes para cada una de las categorías de los diagnósticos definitivos según el patrón de oro combinado.

Categoría	n (%)
Enfermedades infecciosas	112 (44,8)
Enfermedades neoplásicas	49 (19,6)
Enfermedades intersticiales	43 (17,12)
Otras enfermedades	23 (9,2)
Hallazgos indeterminados	10 (4)
Infecciones + intersticiales	8 (3,2)
Normal	5 (2)

clasificados como hallazgos indeterminados presentaron en el 100% de los estudios nódulos subpleurales.

El diagnóstico propuesto por el radiólogo es el resultado del análisis entre los hallazgos semiológicos encontrados en TCAR y la información clínica disponible. Se escogieron los patrones radiológicos más frecuentemente encontrados en el estudio, y se estableció la cantidad de casos en donde la hipótesis diagnóstica fue confirmada por el patrón de oro combinado (tabla 4).

Características operativas de la prueba para cada grupo de enfermedad

Enfermedades infecciosas

La sensibilidad del TCAR para diagnosticar enfermedades infecciosas fue de 89,7% y la especificidad de 81,8%, con un valor predictivo positivo de 78,7% y un valor predictivo negativo de 91,4%.

Enfermedades neoplásicas (primarias y metástasis)

La sensibilidad del TCAR en este grupo fue de 91,8% y la especificidad de 96,5%, con un valor predictivo positivo de 86,53% y un valor predictivo negativo de 97,9%.

Enfermedades intersticiales

La sensibilidad del TCAR en estos pacientes fue

de 60,4% y la especificidad de 98,01%, con un valor predictivo positivo de 87,9% y un valor predictivo negativo de 91,2%.

Otras enfermedades pulmonares

La sensibilidad del TCAR en este grupo fue de 93,1% y la especificidad de 97,3%, con un valor predictivo positivo de 81,8% y un valor predictivo negativo de 99,01%.

Características operativas de la prueba para la población general del estudio

La sensibilidad del TCAR para diagnosticar enfermedad pulmonar en la población general del estudio fue de 83,3% y la especificidad de 90,9%. Presentó un valor predictivo positivo del 99,5% y un valor predictivo negativo del 94,09%.

En los 250 pacientes de este estudio, se hicieron 147 procedimientos (lavados broncoalveolares y/o biopsia pulmonar transbronquial, en cuña pulmonar o lobectomía). El 19,7 % de estos procedimientos invasivos (29 procedimientos) tuvieron resultados negativos, sin embargo según estudios de laboratorio, respuesta al tratamiento empírico y cuadro clínico, el patrón de oro combinado determinó que no eran sujetos sanos. Únicamente a dos pacientes con resultado negativo en los procedimientos invasivos, no se logró atribuir los hallazgos descritos en el TCAR a ninguna entidad. Esto representa el

Tabla 4. Frecuencia de las hipótesis diagnósticas a las que se les confirmó el diagnóstico por el patrón de oro combinado (número de casos).

Patrón radiológico	Hipótesis diagnóstica según el TAC	Diagnóstico confirmado
Nódulos centrilobulillares y TBC	14	12
Vidrio esmerilado y <i>P. jirovecii</i> y/o CMV	25	25
Nódulos espiculados y metástasis	7	7
Consolidación + vidrio esmerilado y hemorragia alveolar	6	6
Signo de halo y aspergilosis	8	8
Masa intrapulmonar y neoplasia broncogénica	6	6
Nódulos vidrio esmerilado y NH	3	3
Consolidación + vidrio esmerilado y broncoaspiración	4	4
Nódulos subpleurales e "indeterminado"	10	0

1,94% de los lavados broncoalveolares. Ambos pacientes presentaban un foco de consolidación y uno de ellos, adicionalmente tenía nódulos con signo del halo. El diagnóstico definitivo que se propuso al primer paciente fue el de una crisis asmática y el segundo se dejó como una posible granulomatosis de Wegener según el análisis clínico. A este último paciente también se le realizó biopsia pulmonar pero el resultado fue negativo.

Discusión

El valor clínico de la escanografía de tórax de alta resolución se evalúa en términos de su capacidad para detectar enfermedad pulmonar, en la exactitud de los diagnósticos diferenciales y cuando se necesita una biopsia, en su capacidad para determinar el óptimo lugar para tomar la muestra (1). Es necesario hacer una aproximación multidisciplinaria para realizar un diagnóstico final correcto.

Meziane y colaboradores realizaron un estudio para describir una relación radiológico-patológica en especímenes pulmonares postmortem a los que les practicaron escanografías de alta resolución. Establecieron validez para tres hallazgos radiológicos, uno de los cuales es el signo del halo para aspergilosis invasiva (2). En nuestro estudio este patrón radiológico tuvo un excelente rendimiento diagnóstico. Se encontró en 8 pacientes y a todos se les confirmó la infección por este microorganismo. Este signo representa un área de infarto hemorrágico y necrosis tisular alrededor de un nódulo necrótico central que contiene al hongo. Kuhlman y colaboradores encontraron que el signo del halo fue positivo en 8 de nueve casos de aspergilosis invasiva y consideran que el TCAR proporciona un método no invasivo para diagnosticar tempranamente esta infección (3). Reichenberger y colaboradores recomiendan la TCAR como la modalidad radiológica más sensible para detectar cambios tempranos de aspergilosis invasiva, sin embargo, hay que tener en cuenta como lo reporta la literatura, que el signo del halo no es sensible ni específico para aspergilosis, se presenta solo en alrededor del 50% de los casos y puede ser encontrado en otras infecciones, tumores, granulomatosis de Wegener, y otras enfermedades (4).

La mayor precisión diagnóstica encontrada en nuestro estudio fue en el patrón radiológico de opacidad en vidrio esmerilado e infección por *P. jirovecii* y/o citomegalovirus. De los 25 pacientes que presentaron este patrón, se logró confirmar en todos ellos la hipótesis diagnóstica planteada, coincidiendo con los resultados publicados por Hidalgo y colaboradores, quienes realizaron un estudio prospectivo en donde evaluaron los hallazgos en TCAR para diferenciar neumonía por *P. jirovecii* y neumonía por otros gérmenes en 30 pacientes con VIH, encontrando sensibilidad de 100%, especificidad de 83.3%, valor predictivo positivo de 90.5% y valor predictivo negativo de 100%. Concluyeron que el TCAR es un método confiable para diferenciar *P. jirovecii* de otras infecciones en pacientes VIH positivos, y se justifica incluir este examen en el algoritmo diagnóstico de infecciones pulmonares de estos pacientes. En este estudio no hubo falsos negativos, lo que demuestra que el radiólogo puede proporcionar al clínico una información fiable para descartar la infección por *P. jirovecii* (5). Nuestros resultados, al igual que los obtenidos en los estudios de Hidalgo, Boiselle y Demirkazýk soportan la confiabilidad del TCAR en el estudio del paciente inmunosuprimido con infección respiratoria (6,7). Este rendimiento del TCAR es confortante porque la detección temprana de un foco infeccioso en este grupo de pacientes genera gran preocupación en los médicos, y los pulmones son uno de los sitios más frecuentes de infecciones, por lo que las imágenes del tórax son de vital importancia.

En nuestro estudio, en 44 pacientes de la categoría de enfermedades infecciosas no se logró aislar el microorganismo causal, sin embargo respondieron al grupo de manejo empírico instaurado con antibióticos. Cinco de ellos no respondieron satisfactoriamente al manejo antibacteriano inicial, por lo que se cambió a tratamiento antimicótico, obteniendo una respuesta favorable, lo que hizo que se asumiera que la infección era ocasionada por hongos.

Los hallazgos radiológicos de infecciones bacterianas típicas en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos fueron idénticos, y se manifestó más frecuentemente como focos de consolidación. Este hallazgo es consistente con los reportes de la

literatura (8,9). En varios pacientes, las consolidaciones se encontraron concomitantemente con nódulos del espacio aéreo, nódulos centrilobulillares, engrosamiento de las paredes bronquiales y áreas de opacidad en vidrio esmerilado (10,11).

En el estudio de Kang y colaboradores, la escanografía de tórax de alta resolución caracterizó correctamente lesiones infecciosas en el 81,7% de los pacientes (12). Nosotros encontramos que la sensibilidad del TCAR fue de 89,7% en este grupo de pacientes.

Tal vez la mayor inconformidad relacionada con nuestros informes radiológicos tiene que ver con los nódulos indeterminados, que generalmente tienen diámetros inferiores a 4 mm. La literatura reporta que el 99% de los nódulos menores de 4 mm de diámetro son benignos en el contexto de pacientes sin factores de riesgo, y no recomiendan seguirlos. Solo cuando la morfología es sospechosa o el paciente tiene factores de riesgo, se debe hacer seguimiento (13). Se ha atribuido que los nódulos pequeños, subpleurales e irregulares, se deben probablemente a cicatrices en las regiones apicales en pacientes mayores, y las opacidades nodulares de 3 a 9 mm de diámetro en las cisuras comúnmente corresponden a ganglios intrapulmonares. Sin embargo, la probabilidad de malignidad cambia si el contexto clínico se trata de un paciente con factores de riesgo (13).

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. El uso de un patrón de oro combinado que incluye seguimiento clínico genera subjetividad debido a que en muchos casos los pacientes no son llevados a broncoscopias ni a biopsias, conducta entendible porque no es costo/efectivo ni ético realizar procedimientos invasivos en todos los pacientes que tengan alguna alteración en una escanografía de tórax. En estos casos se disponía de exámenes de laboratorio convencionales como hemograma, reactantes de fase aguda y cultivos. El diagnóstico en estos pacientes se estableció de acuerdo a la respuesta al manejo empírico antimicrobiológico y al seguimiento clínico. Debido a que la prueba de oro es una prueba o criterio usado para definir inequívocamente una enfermedad, debe ser objetiva

y el seguimiento clínico es en gran medida subjetivo como en el caso de pacientes a los que los resultados de las biopsias, lavados y exámenes de laboratorio fueron negativos para aislar agentes infecciosos, pero a quienes se les dio tratamiento empírico con antibióticos y salida. No se reportaron reconsultas ni reingresos por lo que se asumió que habían mejorado.

Conclusiones

La escanografía de tórax de alta resolución es una herramienta útil para el abordaje del paciente con enfermedad pulmonar. Tiene una alta capacidad para detectar lesión pulmonar, proponer diagnósticos diferenciales y orientar el sitio más adecuado para tomar una biopsia. Es importante interpretar el estudio con información clínica que permita realizar un abordaje diagnóstico exitoso.

La mayoría de los pacientes requieren un rápido diagnóstico y el inicio del tratamiento debe ser pronto. Sin embargo, el resultado de estudios microbiológicos e histológicos toman varios días, por lo que de acuerdo a lo encontrado en nuestro estudio, consideramos que los hallazgos radiológicos pueden ser útiles y confiables para plantear el diagnóstico de infección en los pacientes inmunosuprimidos. Los resultados de este estudio son similares a los reportados en varios estudios en la literatura, que apoyan el uso del TAC de tórax de forma confiable en el estudio del paciente inmunosuprimido para evaluar infecciones pulmonares.

Únicamente en el 1,94% de los lavados broncoalveolares realizados se obtuvo un resultado negativo y no se logró asignar significado a los hallazgos descritos en el TAC. Consideramos que existe evidencia que soporta el uso del TCAR para el estudio del paciente con enfermedad pulmonar. La precisión diagnóstica es buena pero depende de la correlación con la clínica.

Bibliografía

1. MullerNL. Clinical Value of High-Resolution CT in Chronic Diffuse Lung Disease. *AJR* 1991; 157: 1163-1170.
2. Meziane M, Hruban R, Zerhouni E, Wheeler P, et al. High resolution CT of the lung parenchyma with pathologic correlation. *Radiographics* 1998; 8: 27-54.

3. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest* 1987; 92:95–9.
4. Reichenberger F, Habicht JM, Gratwohi A, Tamm M. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Eur Respir J*. 2002; 19:743–55.
5. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, Andreu J, Crespo M, Ribera E, Pahissa A, Caceres J. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* 2002; 13:1179–1184.
6. Boiselle PM, Crans CA, Jr, Kaplan MA. The changing face of *pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Am J Roentgenol* AJR. 1999; 172:1301–9.
7. Demirkazýk FB, Akin A, Uzun Ö, Akpınar MG, Ariyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol*. 2008; 14:75–82.
8. Reynolds JH, Banerjee AK. Imaging pneumonia in immunocompetent and immunocompromised individuals. *Curr Opin Pulm Med*. 2012; 18:194-201.
9. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 196-208.
10. Tanaka N, Matsumoto T, Kuramitsu T, et al. High resolution CT findings in community-acquired pneumonia. *J Comput Assist Tomogr*. 1996; 20:600-8.
11. Soo Lee K, Kim E. High Resolution CT of Alveolar Filling Disorders. *Radiologic Clinics of North America* 2001; 39: 1-14.
12. Kang M, Deoghuria D, Varma S, et al. Role of HRCT in detection and characterization of pulmonary abnormalities in patients with febrile neutropenia. *Lung India*. 2013; 30: 124–130.
13. MacMahon H, Austin J, Gamsu G, et al. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237:395– 400.

Difusión de monóxido de carbono

Diffusing capacity for carbon monoxide

JAVIER IVÁN LASSO APRÁEZ, MD.

Resumen

El uso del monóxido de carbono para comprobar la teoría de la difusión simple produjo una de las más útiles y simples pruebas de función pulmonar que hoy día se usa en la mayoría de los laboratorios de función pulmonar en el mundo. El cálculo de la capacidad de difusión de monóxido de carbono es el producto de dos medidas simultáneas, la tasa constante de captación del gas y el volumen alveolar, razón por la cual éste es un determinante de la medida junto con otras variables fisiológicas como el valor de la hemoglobina, la altura sobre el nivel del mar, el volumen sanguíneo capilar y variables técnicas como calidad de la maniobra inspiratoria, tiempo de la apnea inspiratoria e intervalo entre pruebas. Hay un gran número de valores normales predichos y ecuaciones de referencia y no hay un consenso para su utilización.

En cuanto a la interpretación, la noción que la difusión se corrige para un volumen alveolar determinado es incorrecta y este aspecto se explicara en detalle en el desarrollo de la presente revisión.

Palabras clave: *difusión, monóxido de carbono, membrana alvéolocapilar.*

Abstract

The use of carbon monoxide to verify the theory of simple diffusion produced one of the most useful and simple tests of lung function that is used today in most pulmonary function laboratories in the world. The calculation of the diffusion capacity of carbon monoxide is the product of two simultaneous measurements, the constant rate of gas uptake and alveolar volume, and this is why it is a determinant of the measure along with other physiological variables such as the value hemoglobin, height above sea level, capillary blood volume and quality of technical variables such as inspiratory maneuver, inspiratory apnea time and the interval between tests.

There are a large number of predicted normal values and reference equations and there is no consensus for its use. As for the interpretation, the notion that diffusion must be corrected for a given alveolar volume is incorrect and this aspect will be explained in detail in the development of this review.

Keywords: *diffusion, carbon monoxide, alveolar-capillary barrier.*

Introducción

La tasa de difusión de cualquier gas a través de una membrana es directamente proporcional al área e indirectamente proporcional al grosor de la membrana, así como directamente proporcional a la solubilidad del gas e inversamente proporcional al peso molecular. La tasa de transferencia de oxígeno (O₂) está determinada por la perfusión y por la difusión, sin embargo, la tasa de transferencia del monóxido de carbono (CO) poco se afecta por la velocidad del flujo sanguíneo y prácticamente depende de la difusión. Marie y August Krogh (1905) introdujeron el CO para evaluar las características de difusión del pulmón en un intento por resolver la controversia entre dos escuelas de pensamiento fisiológico que discutían si el pulmón, como las

Neumólogo. Unidad de Neumología. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Javier Iván Lasso Apráez. Correo electrónico: lassoapraez@gmail.com

Recibido: 10-02-2013. Aceptado: 15-05-2013.

vejigas natatorias de los peces de aguas profundas, secretaba O_2 en contra de un gradiente de presión proporcionado por el aire inspirado (Bohr y Haldane), o si la composición del gas alveolar y de la sangre arterial era producto de un mecanismo pasivo de difusión entre el aire y la sangre y viceversa (Krogh-Krogh). La polémica se resolvió a favor de esta última hipótesis. El uso del CO para comprobar la teoría de la difusión simple, produjo una de las más útiles y simples pruebas de función pulmonar, cuya aplicabilidad clínica se desarrolló a partir de 1950 con la invención de un sensor infra rojo para CO. En 1957, Ogilvie publicó una técnica estandarizada que modificó el método de respiración única de Krogh para medir la capacidad de difusión de CO, y desde entonces con algunas modificaciones ha sido el procedimiento de elección en la mayoría de los laboratorios de función pulmonar en el mundo (1, 2).

Técnica de la prueba

El paciente sentado y con la nariz ocluida, inhala una mezcla de CO al 0,3% con un gas trazador no absorbible que puede ser metano (CH_4), neón (Ne) o más comúnmente helio (He) al 10%. El gas trazador permite estimar por dilución el volumen alveolar (VA). La mezcla gaseosa para la prueba se estabiliza con nitrógeno (N) y O_2 al 17% – 25% dependiendo de las ecuaciones de referencia usadas por el fabricante. La maniobra comienza con una espiración no forzada hasta volumen residual (VR) a partir del cual el paciente hace una inspiración rápida (en menos de 4 segundos) del gas de prueba hasta la capacidad pulmonar total (CPT), seguida de un período de apnea inspiratoria de 10 segundos, tiempo durante el cual no se hará Valsalva o esfuerzo inspiratorio adicional. Este volumen inspiratorio (VI) debe ser al menos el 85% de la mejor capacidad vital (CV) medida previamente. Durante la exhalación, después de desechar 0,75 a 1,0 L (BTPS) del gas espirado correspondiente al espacio muerto anatómico y mecánico, se toma una muestra del gas alveolar (0,5 a 1,0 L) en la que se analiza el CO y la concentración del gas trazador. El intervalo sugerido entre pruebas es de cuatro y hasta diez minutos en pacientes con enfermedad obstructiva (3, 4).

Fundamento matemático

El cálculo de la capacidad de difusión de CO (D_LCO), también conocida en Europa como factor de transferencia (TLCO), es el producto de dos medidas simultáneas: la tasa constante de captación de CO desde el gas alveolar (kCO) y el VA. El primer paso en el cálculo de la D_LCO está dado por la ecuación:

$$VA \times kCO = VCO \quad (1)$$

$$Unidades: mL (STPD) \times min^{-1} = mL \ min^{-1}$$

Donde kCO es el cambio fraccional en la concentración de CO expresada en minutos⁻¹ y VCO es la captación de CO desde el gas alveolar durante el tiempo de apnea inspiratoria a CPT.

El segundo paso en el cálculo de la D_LCO divide ambos lados de la ecuación por Pb^* , donde Pb^* es la presión barométrica (Pb) menos la presión de vapor de agua (PH_2O) a 37°C en el gas alveolar

$$VA \times kCO/Pb^* = VCO/Pb^*$$

Donde VCO/Pb^* es la captación del CO alveolar por minuto por mm Hg de presión de CO (pCO), lo cual define la D_LCO

$$VA \times kCO/Pb^* = D_LCO \quad (2)$$

$$Unidades: mL (STPD) \times min^{-1} \ mm \ Hg^{-1} = mL \ min^{-1} \ mm \ Hg^{-1}$$

En los informes de función pulmonar la D_LCO es dividida por el VA expresado en litros (BTPS)

$$D_LCO/VA_{(BTPS)} = [kCO/Pb^*] \times 1.000/1,2 = KCO \quad (3)$$

Donde D_LCO/VA y KCO tienen las unidades en $mL \ min^{-1} \ mm \ Hg^{-1} \ L^{-1}$; 1.000 convierte mililitros a litros y 1,2 es el factor de corrección de STPD a BTPS. Estas unidades dan la impresión de un ajuste por volumen, lo cual ha llevado a confusión. La ecuación (3) permite dilucidar que kCO (la tasa constante) solo difiere de D_LCO/VA (= KCO) por tres factores constantes (Pb^* , 1.000 y 1,2) y en sus unidades. Luego D_LCO/VA (= KCO) efectivamente es la tasa constante que representa la eficiencia de la captación de CO desde el gas alveolar. Hughes recomienda usar el término KCO en lugar del término

D_LCO/VA para evitar la expresión errónea “ D_LCO corregida para el volumen alveolar”, cuya definición operacional sería “tasa constante de captación de monóxido de carbono” (5).

Efectos del volumen pulmonar y del ejercicio

Cuando el volumen pulmonar disminuye desde CPT a capacidad residual funcional (CRF), la D_LCO cae y el KCO aumenta. Si el VA máximo es 50% de la CPT, la D_LCO es 79% y KCO es 158% (figura 1).

La razón del incremento de KCO con una baja expansión alveolar es explicada por la ecuación de Roughton-Foster:

$$1/DL = 1/DM + 1/\theta \times V_c \quad (4)$$

La cual normalizada para el VA sería

$$VA/D_LCO = 1/KCO = VA/DM_{CO} + VA/\theta_{bl_{CO}} \times V_c \quad (5)$$

Donde DM es la capacidad de difusión de la membrana; $\theta_{bl_{CO}}$ es el tasa de reacción del CO con la sangre ($\text{min}^{-1} \text{ mm Hg}^{-1}$) ajustada a la concentración de hemoglobina (Hb) y V_c es el volumen capilar pulmonar.

Con una disminución de la expansión alveolar, la relación $VA/DMCO$ permanece casi constante

puesto que la superficie de la membrana también disminuye, de tal forma que la caída de VA/D_LCO (= aumento de la KCO) es causada por la disminución de $[VA/\theta_{bl_{CO}} \times V_c]$. V_c permanece constante cuando el VA disminuye porque el flujo sanguíneo pulmonar (gasto cardíaco, GC) permanece estable con los cambios de volumen pulmonar.

Durante el ejercicio D_LCO y KCO aumentan a VA constante. El aumento de la presión arterial pulmonar y venosa por aumento del flujo sanguíneo, distiende el lecho capilar pulmonar y recluta vasos septales alveolares. D_LCO y KCO aumentan un 20% por cada 5 L min^{-1} de aumento del GC. Esto incrementa el V_c y la DM, de tal manera que DM_{CO}/VA y $[\theta_{bl_{CO}} \times V_c]/VA$ aumentan, al igual que lo hace D_LCO/VA (= KCO).

Otros factores que influyen el KCO son la anemia y la presión alveolar de oxígeno (P_AO_2) ya que $\theta_{bl_{CO}}$ disminuye cuando la Hb cae o cuando la P_AO_2 aumenta. El aumento de la pCO en el plasma debido a reciente consumo de cigarrillo o a múltiples medidas de D_LCO también disminuye el KCO. Este último es más alto en posición decúbito supino que en bipedestación (5, 6).

Valores de referencia

Los valores predichos de D_LCO dependen de la edad, el sexo y la estatura. De los componentes de D_LCO el VA depende de la estatura y el sexo, pero no de la edad. En los adultos el KCO depende inversamente de la edad y la altura y sobre todo del sexo. Los valores más altos de KCO se han encontrado en niños y niñas prepúberes, sugiriendo que el lecho vascular se desarrolla más tempranamente que el VA. En adultos el KCO disminuye con la edad por los cambios en la microvasculatura secundarios a la pérdida de la elasticidad pulmonar con el envejecimiento. La relación inversa entre KCO y altura se explica porque los ápices están menos perfundidos en las personas más altas debido a la fuerza gravitacional. Hay un gran número de valores normales predichos para D_LCO y KCO como ecuaciones de referencia existen y no hay un consenso para su utilización.(5) Las ecuaciones de referencia

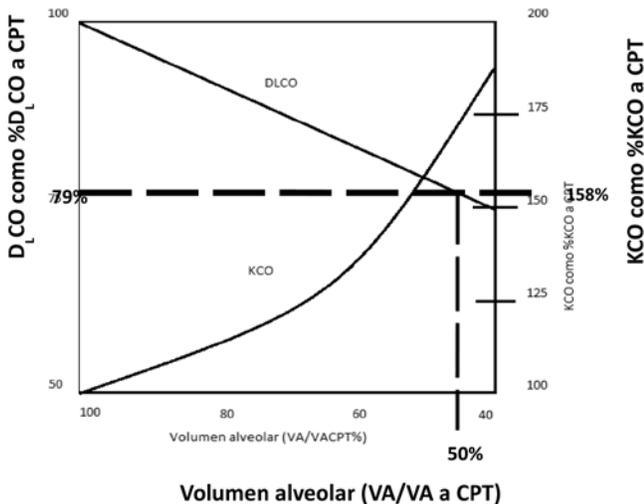


Figura 1. Efectos del cambio de volumen pulmonar sobre la DLCO y KCO.

Modificada de: Hughes M, Pride N. Am J Resp Crit Care Med. 2012;186:132-139.

comúnmente utilizadas son las que sugiere la *European Community for Coal and Steel* (ECCS, su sigla en inglés) (1993) (7) y las de Crapo & Morris (1981) (8). En Europa se usan las ecuaciones de Cotes (9), Paoletti (10) y Roca (11).

Causas clínicas de aumento o disminución del KCO

El daño alveolar y la destrucción microvascular llevan a pérdida del área de superficie alveolar y capilar, y afectan la DM y el Vc, al tiempo que reducen el KCO. Las causas más comunes de bajo KCO son bien conocidas: enfisema y daño alvéolo-capilar difuso asociado con enfermedades autoinmunes y fibrosis.

En algunas circunstancias el KCO excede el límite superior de lo normal esperado para una capacidad pulmonar total predicha.

La expansión alveolar incompleta sin compromiso de la estructura alveolar eleva el KCO porque

se aumenta la relación Vc/VA. Esta relación también se incrementa por aumento del flujo sanguíneo como en los casos de cortocircuito de izquierda a derecha y post-neumonectomía. En asma también está aumentado el KCO y la D_LCO, y se explica porque hay mejor perfusión hacia los ápices respecto a la ventilación. En pacientes obesos está elevado el KCO por aumento de la perfusión apical y del volumen capilar y por una baja DM, lo cual sugiere congestión vascular como sucede en la falla cardíaca crónica. La hemorragia alveolar, en la cual la sangre derramada dentro de los alvéolos capta el CO, es el único ejemplo de un KCO elevado no relacionado con una tasa de captación capilar-alveolar aumentada (5, 6) (tabla 1).

Causas clínicas de bajo VA accesible

Hay tres causas de bajo VA expresado como porcentaje del VA máximo predicho (~93,5% ± 6,6 de la CPT) resultando en diferentes valores de KCO.

Tabla 1. Fisiopatología y ejemplos clínicos de KCO anormal.

KCO alto		KCO bajo	
Mecanismo	Ejemplo	Mecanismo	Ejemplo
VA disminuido			
Expansión alveolar incompleta	Debilidad de músculos inspiratorios Restricción de pared torácica Pobre cooperación o comprensión	Destrucción alveolar	Enfisema Enfermedad pulmonar intersticial difusa con fibrosis
Flujo sanguíneo pulmonar aumentado	Neumonectomía	Destrucción microvascular	Bronquiolitis obliterante
Congestión o dilatación microvascular	Obesidad		Falla cardíaca crónica severa
Hemorragia alveolar	Anti-membrana basal. Lupus eritematoso sistémico		
VA normal o cercano a lo normal			
Flujo sanguíneo pulmonar aumentado	Asma Cortocircuito de izquierda a derecha	Destrucción microvascular	Hipertensión pulmonar idiopática Vasculitis pulmonares
		Remodelación/dilatación microvascular	Síndrome hepatopulmonar Malformación arteriovenosa pulmonar

Modificada de: Hughes M, Pride N. Am J Resp Crit Care Med. 2012;186:132-139.

1. Expansión alveolar incompleta (KCO > 120%).
2. Pérdida de unidades alveolares como sucede en neumonectomía, destrucción localizada del pulmón, fibrosis, atelectasias, edema alveolar, consolidación e infiltración pulmonar, (KCO 100% – 120%).
3. Mala distribución del gas inspirado, vista en enfermedad bulosa, enfisema, bronquitis, bronquiolitis, bronquiectasias y asma (KCO variable, depende de la patología) (5, 6) (tabla 2).

La D_LCO es el producto de dos componentes, KCO y VA, de tal manera que para un mismo valor de D_LCO pueden ocurrir diferentes combinaciones de sus componentes.

La combinación de bajo VA y alto KCO corresponde a restricción extrapulmonar y es distinta a la combinación VA normal y bajo KCO que corresponde a daño microvascular aunque la D_LCO para ambas combinaciones sea prácticamente la misma (5, 6) (tabla 3).

Tabla 2. Causas de bajo VA y valores característicos de KCO.

KCO como porcentaje del KCO a CPT predicho	Ejemplo clínico	Fisiopatología
RESTRICCIÓN, baja CPT		
120% – 140 %	Expansión alveolar incompleta	Debilidad de músculos inspiratorios Restricción de la pared torácica o pleural Inadecuada inspiración a CPT
100% – 120%	Pérdida localizada de unidades alveolares	Neumonectomía, destrucción local o infiltración pulmonar
< 80%	Pérdida difusa de unidades alveolares	Enfermedad pulmonar intersticial difusa con fibrosis
OBSTRUCCIÓN, normal o elevada CPT		
100% – 120%	Asma	Mezcla escasa con función alveolar normal
90% – 100%	Bronquiectasias	Mezcla escasa con pérdida localizada de unidades
70% – 100%	Bronquiolitis obliterante	Mezcla escasa con poca desorganización alveolar
40% – 90%	EPOC, bronquitis crónica o enfisema	Mezcla escasa con desorganización alveolar difusa

Modificada de: Hughes M, Pride N. Am J Resp Crit Care Med 2012; 186: 132-139.

Tabla 3. Valores similares de DLCO con diferentes patrones de VA y KCO.

Diagnóstico	Fisiopatología	DLCO%	KCO%	VA%
Debilidad músculos inspiratorios	Falta de expansión alveolar	59	120	50
Neumonectomía	Pérdida localizada de unidades alveolares	58	111	51
Enfermedad pulmonar intersticial difusa	Daño alveolo-capilar y pérdida de unidades	54	84	66
Enfisema	Daño alveolo-capilar	54	59	91
Hipertensión pulmonar idiopática	Daño microvascular pulmonar	56	58	96

Modificada de: Hughes M, Pride N. Am J Resp Crit Care Med. 2012;186:132-139.

Interpretación

El percentil 5 de la población de referencia debe usarse como límite inferior de la normalidad (LIN) para D_LCO y KCO. La tabla 4 muestra un esquema para graduar la severidad de la reducción de D_LCO y KCO (12).

Conclusiones

La D_LCO es el producto de dos medidas durante la apnea inspiratoria a CPT. Estas medidas son la tasa constante de captación de CO (kCO , min^{-1}) y el VA accesible. kCO expresada por mm Hg de presión del gas alveolar seco (kCO/Pb^*) y multiplicada por VA (L, ATPS) es igual a D_LCO ; luego, si D_LCO es dividida por VA (L, BTPS), término conocido como KCO, se puede comprender que éste es igual a kCO/Pb^* expresado en diferentes unidades y por lo tanto, esencialmente, es una tasa constante.

La noción que D_LCO/VA corrige la D_LCO para un VA bajo es incorrecta, puesto que D_LCO/VA no es constante cuando el VA cambia. Es importante entender que un mismo valor de D_LCO puede ocurrir con diferentes combinaciones de KCO y VA.

La disminución de KCO ocurre en los casos de daño alvéolo-capilar, patología de la microvasculatura o anemia.

El KCO está aumentado en casos de restricción extrapulmonar o aumento del flujo sanguíneo capilar por cortocircuito de izquierda-derecha o por derivación de flujo sanguíneo post-neumectomía.

El VA puede estar disminuido por: expansión alveolar insuficiente, por pérdida o daño alveolar o por mala distribución del gas inspirado por obstrucción.

Tabla 4. Grado de severidad en la disminución DLCO y KCO.

Grado de severidad	% DLCO predicho % KCO predicho
Leve	>60 y < LIN
Moderado	40 - 60
Severo	< 40

Modificada de: Pellegrino R, et al. Eur Respir J. 2005;26:948-968.

Dependiendo del VA, KCO puede ser mayor del 120% del valor predicho cuando hay expansión insuficiente; KCO estará entre 100% y 120% del valor predicho cuando hay pérdida alveolar y entre 40% y 120% cuando la distribución del gas inspirado es irregular por obstrucción dependiendo de la patología en particular.

La interpretación clínica de una baja D_LCO es el resultado de examinar los componentes de ésta, junto con los resultados de otros exámenes como espirometría y volúmenes pulmonares, con lo cual es posible distinguir una D_LCO baja por enfisema, bronquiectasias, asma, enfermedad pulmonar intersticial, restricción extrapulmonar y daño microvascular, cada una de las cuales exhibe una combinación de KCO y VA diferente.

Bibliografía

- Gibson JG. Carbon monoxide diffusing capacity. In: Clinical Test of Respiratory Function. 1th. Edition. London: McMillan press; 1984.
- Hughes JMB, Bates DV. Historical review: The carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell ($\Theta \cdot Vc$) components. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2003;138:115-42.
- American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2185-98.
- Jensen RL, Crapo RO. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir Care*. 2003; 48:777-82.
- Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:132-9.
- Hughes JMB. The single breath transfer factor (TLCO) and the transfer coefficient (KCO): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol & Func Im*. 2003;23:63-71.
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;6: (Suppl. 16):41-52.
- Crapo RO, Morris AH. Standardized single-breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123:185-9.
- Cotes JE, Hall AM. The transfer factor for the lung: normal values in adults. In: Arcangeli P, Cotes JE, Cournand A, eds. Introduction to the definition of normal values for respiratory function in man. Panminerva Medical, Torino, 1970; p. 327-43.
- Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, et al. Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:806-13.
- Roca J, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Pérez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1026-32.
- Pellegrino G, Viegi V, Brusasco RO, Crapo F, Burgos R, Casaburi, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948-68.

Vasodilatadores pulmonares Parte 1

Pulmonary Vasodilators. Part 1

CLARA PATRICIA GARCÍA, MD⁽¹⁾

Resumen

Los vasodilatadores pulmonares actualmente son fármacos empleados en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, los cuales se han introducido en los últimos años y muchos de ellos ya están disponibles en Colombia para su uso. Sin embargo, el advenimiento de estas terapias amerita un conocimiento más profundo de sus acciones, potenciales interacciones, mecanismos de acción y efectos adversos, así como de los beneficios demostrados en los diversos estudios clínicos que permiten que el médico haga una selección más adecuada para cada individuo que padece esta enfermedad según su grupo, comorbilidades y clase funcional, al igual que para educar tanto al médico como al paciente acerca del reconocimiento de sus potenciales eventos adversos.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, vasodilatadores, prostaciclina, endotelina, guanilato ciclasa.

Abstract

Pulmonary vasodilators are drugs which are currently used in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. They have been introduced over the last few years, and many of them are already available in Colombia. However, the advent of these therapies demands a deeper knowledge of their actions, potential interactions, mechanisms of action, and adverse effects, as well as the benefits which have been demonstrated in several clinical trials, so that the physician is able to make the best choice for each individual suffering from this disease according to group, comorbidities, and functional class, as well as to teach both the physician and the patient to recognize their potential adverse events.

Keywords: pulmonary hypertension, vasodilators, prostacyclin, endothelin, guanylate cyclase.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar es una entidad que ha mostrado grandes avances en su manejo en las últimas dos décadas, lo cual ha tenido un impacto en la mortalidad y en la sobrevida de los pacientes. Esto, a su vez, ha llevado a la introducción de un número importante de medicamentos con diversos mecanismos de acción, dirigidos a dianas diferentes que se ven afectadas en la fisiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, son drogas con muy alto costo económico, con interacciones farmacológicas potenciales, así como con efectos adversos que ameritan una comprensión más profunda al momento de su selección individual.

1. Terapias con prostaciclina

Las prostaciclinas y sus análogos, los prostanoides, poseen diferentes propiedades:

⁽¹⁾Internista, Neumóloga. Clínica Universitaria Bolivariana. Hospital Pablo Tobón Uribe. Fundación Antioqueña de Infectología. Medellín, Antioquia.

Correspondencia: Clara Patricia García. Correo electrónico: patogar@hotmail.com
Recibido: 26-01-2013. Aceptado: 15-06-2013.

- Vasodilatadoras (acción sobre las células de músculo liso).
- Antitrombóticas (acción sobre las plaquetas inhibiendo su agregación y su activación. Su efecto es diez veces más potente que el de la prostaciclina natural. Esta inhibición es mediada por ADP, colágeno y adrenalina y se revierte una a cuatro horas después de suspender la droga) (1, 2).
- Antiproliferativas y antiinflamatorias (disminución de la secreción por parte de la matriz de células de músculo liso, endoteliales, fibroblastos y leucocitos).

Estos efectos son importantes en pacientes con hipertensión arterial pulmonar donde hay vasoconstricción, trombosis y proliferación los cuales son efectos probablemente atribuidos a falta de prostaciclina en estos pacientes.

El primer análogo fue probado en un paciente en 1984.

La principal diana de los prostanoides es el receptor de prostaglandina I (IP) el cual se expresa de forma importante en:

- Vasos sanguíneos.
- Leucocitos
- Trombocitos.

Este receptor se acopla con una proteína Gs lo cual activa la adenil ciclasa (AC) y hace que aumente el AMP cíclico que activa una proteína quinasa induciendo vasodilatación. También actúa sobre un receptor de prostaglandina E (EP receptor) el cual está localizado tanto en la superficie de la célula como en su núcleo y a los PPAR δ en el núcleo. Los PPAR inducen apoptosis y angiogénesis.

Otros mecanismos de vasodilatación son la activación de una bomba de calcio que induce flujo del calcio desde el citosol, la activación de canales de potasio que hiperpolarizan la célula y la inhibición de quininas de miosina

Si activa a Gq se produce el efecto contrario de vasoconstricción (3).

1.1 Diferencias entre los prostanoides

1.1.1 Epoprostenol

Compuesto químicamente inestable

Vida media de 3 a 5 minutos.

Una vez se prepara el compuesto debe usarse en 12 a 24 horas porque hace degradación espontánea a 6-oxo-prostaglandina F1a y a otros productos menores. El 82% se elimina por los riñones y el 4% en las heces de acuerdo con estudios de radioactividad. Si se administra por vía periférica produce irritación dolorosa en poco tiempo, por lo cual solo puede ser usado mediante un catéter central (3).

Viene en viales de 500 mcg (0,5 mg) de epoprostenol con un vial de 50 mL de glicina y un filtro. A esta disolución se le denomina ahora disolución concentrada y contiene 10.000 ng por mL de epoprostenol

Dosis

- Intervalo de dosis de corta duración (agudo): se usa para determinar la velocidad de perfusión de larga duración. Se puede usar un catéter central o una vena periférica iniciando a 2 ng/kg/min y se aumenta 2 ng/kg/min cada 15 minutos hasta que se logra en beneficio hemodinámico máximo o efectos farmacológicos limitantes.
- Perfusión continúa de larga duración: se hace mediante catéter central. Se inicia 4 ng/kg/min menos que la velocidad máxima establecida en un intervalo de corta duración. Si la velocidad de perfusión máxima tolerada es inferior a 5 ng/kg/min se inicia con la mitad de la dosis.
- Ajustes: se hacen según la persistencia, el deterioro o la recurrencia de los síntomas o por efectos adversos. En caso de deterioro se aumenta 1-2 ng/kg/min cada 15 minutos hasta nueva dosis máxima y se observa el paciente varias horas a fin de percibir cambios ortostáticos de la presión y del ritmo cardiaco (pueden haber taqui o bradicardias). Y en caso de efectos adversos se bajan 2 ng/kg/min cada 15 minutos hasta que desaparecen los efectos adversos. Si hay hipotensión sostenida severa con pérdida del conocimiento se

sugiere suspender la infusión; en los demás casos se recomiendan reducciones graduales.

No se tiene información para su uso en niños ni en ancianos mayores de 65 años.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la droga. Falla cardiaca congestiva pero derivada de disfunción grave del ventrículo izquierdo. Edema pulmonar durante la infusión. (enfermedad pulmonar veno-oclusiva). No tiene una contraindicación de uso con anticoagulantes pero se debe continuar la monitoria de la anticoagulación. Puede reducir la eficacia trombolítica del activador de plasminógeno tisular por aumento de su aclaramiento hepático. Puede aumentar el riesgo de sangrado cuando se usa de forma concomitante con otros antiagregantes plaquetarios y AINE. En estudios de ratas y de conejos, no ha mostrado ser teratogénico ni afectar la fertilidad pero no hay estudios en mujeres embarazadas por lo cual se deja a consideración el riesgo beneficio. Tampoco hay información sobre efectos en la lactancia.

Reacciones adversas (37) (Tabla 1)

1.1.2 Iloprost

Compuesto estable. Pico de inicio de acción de 3 a 4 minutos.

Vida media de 30 minutos.

Aumenta el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) y el COX2, e inhibe el activador del

plasminógeno, CYR61 (proteína angiogénica rica en cisteína) y la proteína quimiotáctica de los monocitos lo cual disminuye la disfunción endotelial y el remodelamiento en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Tiene una biodisponibilidad del 80% y unión a proteína plasmática del 75% a la albúmina (3).

Se metaboliza por β oxidación de la cadena lateral de carboxilo, lo cual produce tres grupos que carecen de actividad farmacológica activa y se eliminan por vía renal en más del 70%, detectándose en orina en el 80% al 90% a las 14 horas de su dosis administrada, y 12% se elimina por heces. En estudios de pacientes renales crónicos en diálisis se ha visto que la eliminación del iloprost se reduce en un factor de 3 cuando la depuración es tan baja como 5 ± 2 mL/min pero no cambia con depuraciones cercanas a 18 ml/min (4).

Es un análogo que se utiliza por vía inhalada lo cual le ofrece como ventaja la vasodilatación pulmonar selectiva que se asocia con menos efectos sistémicos en la presión arterial. Adicionalmente, se dice que la droga llega a zonas bien ventiladas por lo cual tiene selectividad intrapulmonar; luego vasodilata lechos bien ventilados lo cual no afecta tanto la oxigenación.

Su utilidad se basa en la proximidad de las vías aéreas en relación con el lecho vascular arteriolar y capilar con la pared alveolar, pues la membrana alvéolo-arterial es muy delgada para el paso de la medicación. No es un efecto por recirculación del lecho arterial bronquial (3).

Tabla 1. Reacciones adversas de los prostanoïdes.

Muy frecuentes >10%	Frecuentes ≥ 1 y <10%	Poco frecuentes $\geq 0,1$ y < 1%	Raras $\geq 0,01\%$ y <0,1%	Muy raras <0,01%
Cefalea Flush facial Náuseas Vómito Dolor en la mandíbula	Sepsis Trombocitopenia Ansiedad y nerviosismo Taquicardia en <5 ng/kg/min Bradicardia en >5 ng/kg/min Hipotensión Cólico Erupción Artralgias Dolor en el sitio de infusión	Xerostomía Diaforesis	Infección local	Agitación Palidez Oclusión del catéter

Hay cuatro factores que influyen en el depósito de una droga; éstas son: el tamaño de la partícula donde aquellas mayores a 10 mcm se quedan en la nariz, las de 5 a 10 mcm en la vía aérea de conducción y las menores a 5 mcm ingresan al tracto respiratorio inferior hasta los alvéolos; la velocidad de las partículas, la geometría del aparato respiratorio y la tecnología del dispositivo de inhalación. Ningún aerosol es monodisperso, lo cual significa que sus partículas siempre son de diferente tamaño (4).

Las partículas del aerosol de la medicación son de 3 mcm, lo cual asegura su depósito en alvéolos, pero dada su pequeña vida media se debe administrar por vía inhalada seis a nueve veces en un día (3).

Respecto a los beneficios de la terapia inhalada farmacológicamente se ve un rápido aumento en la saturación arterial y venosa de oxígeno con un incremento en el gasto cardiaco y un descenso en la presión de arteria pulmonar y de la presión venosa central (8). Evita shunts de derecha a izquierda y no requiere infusión por catéter central ni refrigeración.

Dosis

Ampolla de 10 mcg en 2 mL, la cual se trasfiere a la cámara del nebulizador idealmente ultrasónico, ya disponible en Colombia. Se recomiendan sesiones de inhalación de siete minutos. Seis a nueve inhalaciones por día.

No hay interacción con la digoxina. No ejerce influencia en el metabolismo por la citocromo P 450 por lo cual no tiene tantas interacciones medicamentosas. No se ha evidenciado presencia de sangrados en pacientes que lo usan de manera concomitante con anticoagulantes.

Efectos adversos

Tos, enrojecimiento facial, dolor en la mandíbula. Ante estos efectos se sugiere reducir la dosis en la boquilla a 2,5 mcm o aumentar el tiempo a la siguiente inhalación.

Según la bibliografía del producto no se debe usar en:

1. Casos comprobados de hipersensibilidad a la medicación.
2. Cardiopatía coronaria o angina inestable en los últimos seis meses.

3. Accidente cerebrovascular en los últimos tres meses.
4. Riesgo de antiagregación plaquetaria en casos de hemorragias digestivas o sangrados intracraneanos.
5. Enfermedad veno-oclusiva.
6. Defectos valvulares congénitos.
7. Embarazo y lactancia. Estudios en ratas observaron anomalías en las falanges aisladas en las patas delanteras, pero se cree que no es teratogenicidad sino alteraciones en la unidad fetoplacentaria por cambios hemodinámicos. No se han reproducido en otras especies (4).

1.1.3 Beraprost

Compuesto estable.

Vida media de 30 minutos.

Tabletas que se absorben rápidamente tras su administración oral en ayuno. Con un inicio en 30 minutos, máximo en 35-40 minutos (3).

Su dosis es de 80 mcg, 4 veces en un día.

1.1.4 Treprostinil

Vida media menor a 4,5 horas.

Se administra de forma subcutánea, intravenosa o inhalada. También es inotrópico ya que estimula el efecto de las catecolaminas sobre el ventrículo por lo cual puede tener utilidad en falla ventricular derecha.

Su potencia es mayor que la de iloprost y beraprost (3).

1.2 Efectos hemodinámicos

Los efectos hemodinámicos y secundarios son similares en esta clase de drogas pero el modo de aplicación, la dosis y los cambios adaptativos de los pacientes afectan los efectos y la tolerabilidad. De esta manera, si una droga intravenosa se infunde y gradualmente se va aumentando su dosis, habrá efectos positivos sobre la reducción de la resistencia vascular periférica (RVP) y menores efectos de la reducción de resistencia venosa sistémica. Si la dosis

se infunde rápidamente, la vasodilatación sistémica inducirá hipotensión.

Si la dosis se administra continuamente sin cambios, se produce desensibilización de los receptores de IP y se pierde la vasodilatación. Hay estudios que han mostrado que la dosis de 4 mg/kg/min debe aumentarse a 20 ng/kg/min en un año y la de 0,5 mg/kg/min a 2,5 ng/kg/min para mantener el mismo efecto.

Si la droga se administra por vía inhalada cada tres horas no se pierde el efecto benéfico hemodinámico y hay menor desensibilización (3).

1.3 Estudios clínicos

1.3.1 Epoprostenol

Fue el primer tratamiento.

N = 81. NYHA III – IV

Aleatorizaron a epoprostenol vs. terapia convencional (oxígeno, warfarina vasodilatadores orales) por 12 semanas.

- En caminata de 6 minutos: aumento de 32 metros con epoprostenol vs. reducción de 15 metros con convencional ($p < 0,003$).
- PAPm: reducción del 8% con epoprostenol vs. aumento del 3% en convencional ($p < 0,002$).
- RVP: disminución de 21% vs. aumento del 9% con convencional ($p < 0,001$).
- Mortalidad: 0 en epoprostenol vs. 8 en convencional ($p = 0,003$) (5).
- Supervivencia (tabla 2).

Encontraron factores de mal pronóstico:

- Índice cardiaco

Tabla 2.

Supervivencia	Un año	Dos años	Tres años
Antes del tratamiento	58%	46,4%	35,4%
Con epoprostenol	87,8%	76,3%	62,8%

Mc Laughlin y colaboradores (6)

- Tolerancia al ejercicio
- Frecuencia cardiaca
- Presión arterial pulmonar

Factores de mal pronóstico: falla del ventrículo derecho y NYHA estado IV.

Otros factores fueron caminata de 6 minutos menor a 250 metros. Presión de aurícula derecha mayor de 12 mm Hg, y PAP m menor a 65 mm Hg o que no disminuye un 30% (7).

Utilidad en patologías específicas

- Aprobado en pacientes con HAP clase funcional III y IV.
- Esclerodermia: aumenta la capacidad de ejercicio.
- *Shunts* congénitos de izquierda a derecha.
- VIH.
- Resultados ambiguos en hipertensión portopulmonar.
- No usar en disfunción del ventrículo izquierdo.
- Disminuyó la necesidad de trasplante a 2/3 de los pacientes en lista en los Estados Unidos.

Limitaciones

Necesidad de catéter central, preparación diaria de la droga, mantenimiento en fría en cassettes, educación al paciente y a su familia en técnicas de esterilización, riesgos de infección (sepsis 0,1-0,6 casos por paciente por año), trombosis por el catéter y mal funcionamiento de la bomba con hipertensión pulmonar de rebote (3).

Efectos adversos (3)

Flush facial, cefalea, diarrea, náuseas, dolor en los pies (suela y tobillos), dolor en la mandíbula.

1.3.2 Iloprost

Está aprobado para pacientes con (3):

- Clase funcional III y IV.
- Tromboembolia inoperable.
- Idiopática.

- Enfermedad del tejido conectivo.
- Familiar.

Estudios

El grupo alemán de hipertensión pulmonar primaria estudió 19 pacientes con falla progresiva del ventrículo derecho a pesar de terapia óptima convencional. Encontraron una tasa de mortalidad del 21% en pacientes severos, pero la clase funcional mejoró de IV a III en 42% y la caminata de 6 minutos mejoró 148 m ($p=0,048$) con una mejoría hemodinámica en general desde los valores preinhalatorios con el iloprost (9).

El AIR (*Aerosolised Iloprost Randomised*) fue un estudio aleatorio, controlado, doble ciego con 203 pacientes con HTP idiopática, HTP crónica tromboembólica, con enfermedades del colágeno y por anorexígenos en clases funcionales III o IV. Se estudiaron por 12 semanas y su objetivo principal fue un incremento en la caminata de 6 minutos del 10% y mejoría de la clase funcional sin deterioro clínico definido por hipotensión sistémica sostenida, falla del ventrículo derecho, falla cardiogénica, hepática o renal una caída del 30% de la caminata de 6 minutos y deterioro hemodinámico o muerte. Estos autores demostraron el objetivo en 16,8% de los pacientes vs. 4,9% con placebo ($p=0,007$). Otros desenlaces favorables fueron: 40% de aumento en caminata de 6 minutos y 24,8% de los pacientes mejoraron al menos un punto del NYHA. El promedio de aumento de la caminata de 6 minutos fue de 36,4 m ($p=0,004$) siendo mayor en el grupo de HAP primaria. También mejoraron en las escalas de calidad de vida significativamente en comparación con el placebo (10).

En el estudio AIR-2 se siguieron pacientes durante dos años y comparado con la cohorte histórica tenían sobrevida del 61,3%; los pacientes que siguieron en iloprost tenían una probabilidad de sobrevida del 85% a dos años (11).

El estudio STEP realizó un seguimiento a doce semanas, doble ciego aleatorizado, en el se evaluó el uso de iloprost como droga adicional al bosentán, en 67% con HTP idiopática. El estudio mostró tendencia a la mejoría en la capacidad de ejercicio comparado contra placebo ($p=0,051$), mejoría significativa

en la clase funcional ($p=0,002$) y tiempo al deterioro clínico ($p=0,022$) (12).

Supervivencia a cinco años (tabla 3).

Tabla 3.

Sin tratamiento	32%
Tratamiento con iloprost	49%

Sin embargo, el tiempo libre de eventos definido por muerte, trasplante, necesidad de agregar otra droga oral o hacer cambio a intravenoso, fue pobre pues cayó a 13% a cinco años, lo cual sugiere que no hay un beneficio sostenido como monoterapia a largo plazo. Sin embargo, es preciso que tener en cuenta que se trataba de pacientes con enfermedad severa y la dosis no se modificaba a largo plazo (13).

También hay estudios de iloprost combinado con sildenafil con efectos seguros y efectivos (14, 15).

1.3.3 Beraprost

Estudio:

N= 130

12 semanas, aleatorizado doble ciego.

Placebo vs. beraprost.

Con HTP idiopática, asociada a enfermedad del tejido conectivo, *shunt* congénito de izquierda a derecha, hipertensión portal y VIH.

Se encontró un incremento promedio en la caminata de 6 minutos de 25 m ($p=0,04$) que fue significativo únicamente en el grupo de la forma idiopática (promedio de 46 m). No hubo mejoría respecto a la clase funcional o los parámetros hemodinámicos.

Por lo anterior, mejora solo la capacidad de ejercicio pero al parecer su efecto no se mantiene por más de tres a seis meses. Está aprobado en Japón y Corea del Sur únicamente (16).

La terapia con beraprost también se ha usado en HTP crónica tromboembólica; un estudio de 43 pacientes que no podían ser llevados a cirugía se encontró una mejoría en la clase funcional en solo diez de los pacientes pero con una reducción significativa

de la presión de la arteria pulmonar de 18 ± 6 a 15 ± 8 uw ($p < 0,05$) con mayor número de muertes en el grupo convencional vs. beraprost a 44 meses (17).

1.3.4 Treprostinil

Es un análogo de la prostaciclina que debido a su vida media más larga, la neutralidad del pH y su estabilidad a temperatura ambiente se puede administrar de manera intravenosa (vida media de 4,4 horas) o subcutánea (vida media de 4,6 horas). En esta última forma de administración, la medicación premezclada se infunde por vía de un catéter subcutáneo autoinsertado con inyección continua con jeringa por una bomba ambulatoria. El catéter debe cambiarse idealmente cada tres a cuatro días.

El efecto adverso principal es el dolor (85% de los casos), por lo cual se aplica anestésico tópico o de suministran AINE así como pregabalina o gabapentín (3).

Está aprobado por la FDA en NYHA II-IV desde el 2002.

En un estudio doble ciego se incluyeron 470 pacientes con formas idiopáticas, asociadas a cardiopatías congénitas, o con enfermedad del tejido conectivo.

Por doce semanas, aleatorizaron a treprostinil subcutáneo vs. placebo.

La medicación mejoró los siguientes parámetros (18):

- Disnea.
- Fatiga.
- Signos y síntomas de HTP.
- Calidad de vida.
- Caminata de 6 minutos.
- Hemodinámica en la presión de la aurícula derecha, PAP media, RVP y gasto cardiaco.

Adicionalmente, se ha visto beneficio en la supervivencia a largo plazo de pacientes con esta medicación de manera similar a lo observado con epoprostenol.

En la administración intravenosa aventaja al epoprostenol porque el cassette se cambia cada 48 horas

y no requiere refrigeración. Así mismo, su vida media más larga disminuye el riesgo de colapso cardiovascular en caso de interrupción en el sitio de la infusión.

Estudio de Tapson et al.

N= 16

NYHA III – IV

La caminata de 6 minutos mejoró 82 metros.

La presión media pulmonar se redujo 4,2 mm Hg ($p=0,03$), el índice cardiaco 0,47 L/min ($p=0,002$) y el RVP mejoró 9,4 U*m2 ($p=0,001$) (19).

En forma inhalada ha sido comparada con el iloprost inhalado y se ha encontrado que su efecto máximo ocurre en promedio 18 ± 2 min vs. 8 ± 1 min ($p < 0,001$) pero sus efectos eran más duraderos ($p < 0,0001$); mientras que el efecto hemodinámico con iloprost desapareció en una hora con iloprost permaneció más de 2 horas con treprostinil. Hubo una pequeña caída transitoria de la presión arterial con iloprost mas no con treprostinil (20).

2. Terapias con estimulantes de la guanilato ciclasa

El óxido nítrico derivado del endotelio actúa sobre las células de músculo liso en los sujetos sanos induciendo la vasodilatación al aumentar la producción de segundos mensajeros tipo GMPc activando una guanilato ciclasa soluble. En los pacientes con hipertensión pulmonar la producción del óxido nítrico (ON) del endotelio por parte de la óxido nítrico sintetasa, está disminuida en los pulmones en comparación con sujetos sanos (21).

En el pulmón normal el ON tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la relación V/Q. Los niveles de ON están reducidos en zonas de baja ventilación (resultando en vasoconstricción) y elevados en zonas de alta ventilación (ocasionando vasodilatación), fenómeno que hace que el flujo de sangre se mantenga preferentemente a zonas de buena ventilación, asegurando una buena oxigenación (21).

Por lo anterior las drogas que sean sinérgicas con el ON ocasionarán vasodilatación a áreas bien ventiladas para mantener adecuadamente la V/Q mientras

que los vasodilatadores no selectivos, como los análogos de prostaciclina y el antagonista del receptor de la endotelina, empeorarán la relación V/Q, lo cual generará más hipoxemia, motivo que los restringe en HTP secundaria a enfermedad pulmonar.

Esto ha dado pie al uso de agentes que actúen sobre la vía del ON. El ON inhalado es un vasodilatador de corta duración, muy útil en la identificación de sujetos que responderán a calcioantagonistas si bien no ha sido exitoso a largo plazo debido a un gran número de no respondedores y al desarrollo de tolerancia o problemas serios como rebote de la hipertensión pulmonar con la discontinuación del tratamiento.

Por tanto, las moléculas de la vía del ON han sido mejores blancos para el tratamiento, como en el caso de sildenafil que previene la degradación del GMPC al inhibir la fosfodiesterasa 5, pero su efectividad depende de un eje ON-GCs-GMPc intacto por lo cual se ven limitadas en pacientes con bajos niveles de ON. Por lo anterior, se desarrolló riociguat que activa directamente la guanilato ciclasa estimuladora (21).

2.1 Mecanismo de acción

La guanilato ciclasa estimuladora (GCs) es un heterodímero con dos subunidades: la alfa y la beta. Una vez el ON se liga a la guanilato ciclasa se sintetiza un segundo mensajero GMPc el cual activa una proteína Kinasa G que regula la concentración de calcio citosólico lo cual desensibiliza la actina-miosina e induce vasodilatación.

Esta GCs está aumentada en ratones a los que se les ha inducido hipertensión pulmonar hipóxica y esto también se ha demostrado en biopsias pulmonares de pacientes con HTP en comparación con sujetos sanos.

El riociguat *in vitro* estimula la GCs setenta y tres veces su valor normal y lo hace independiente del ON sin efectos en PDE's. Se ha demostrado que reduce la hipertensión pulmonar y revierte la hipertrofia del ventrículo derecho y el remodelamiento en ratones con HTP por vasoconstricción hipóxica (21).

2.1.1 Estudios

Riociguat en tabletas de 2,5 mg o en solución de 0,25-5 mg.

Tiempo medio al pico en plasma de 0,5-1,5 horas y dura entre 5-9 horas.

Con relación a las dosis es bien tolerado en tabletas de 2,5 mg y menos con la dosis de 5 mg donde se presentan efectos adversos como son:

- Cefalea.
- Congestión nasal.
- Flush.
- Hipotensión ortostática.
- Palpitaciones.

La frecuencia cardíaca aumentaba de forma proporcional entre las dosis de 1 a 5 mg (21).

En la actualidad el principal efecto adverso con la dosis de 2,5 mg versus placebo, es el síncope, y está contraindicado con sildenafil por causar hipotensión (62). La seguridad, tolerabilidad, farmacodinámica y farmacocinética de riociguat administrado como solución oral, fue evaluada en el estudio Alemán. En la primera parte descartaron la dosis de 5 mg pues inducía hipotensión asintomática. Los pacientes recibieron dosis de 1 mg y de 2,5 mg y se compararon los efectos respecto al ON inhalado.

Los pacientes solo experimentaron efectos menores como mareo, congestión nasal y enrojecimiento facial sin cambios en el intercambio gaseoso, el ECG o los signos vitales. Hubo una mejoría estadísticamente significativa del RVP, la PAPm y el índice cardíaco, así como una leve disminución de la presión sistólica aunque nunca menor a 110 mm Hg (22-24).

El estudio PATENT con 443 pacientes demostró mejoría en capacidad de ejercicio, clase funcional, tiempo al deterioro clínico y hemodinamia. Está aprobado en hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (62).

3. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

Los pacientes con hipertensión pulmonar se caracterizan por la disminución en la producción de

ON endotelial y el aumento de la expresión de fosfodiesterasa tipo 5. Ésta hidroliza el GMPc, lo cual aumenta el calcio intracelular así como el potasio, e induce vasoconstricción, proliferación de células de músculo liso y resistencia a la apoptosis. Por ello hay beneficio con el uso de inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, puesto que al frenar la hidrólisis, aumenta el GMPc y se induce vasodilatación al igual antiproliferación; es además proapopótica, lo cual revierte el remodelamiento vascular (25).

La fosfodiesterasa tipo 5 se expresa mínimamente en otros vasos sistémicos diferentes al lecho pulmonar y los localizados en el pene, hecho que le ofrece selectividad. El efecto sobre el lecho vascular está mediado más por la proteína cinasa G, la cual se expresa menos en el miocardio donde hay evidencia que adicionalmente aumenta la contractilidad del ventrículo derecho al inhibir la fosfodiesterasa 3, que a su vez aumenta el AMPc y activa la proteína cinasa A, mejorando el gasto de dicho ventrículo (25).

La expresión de la fosfodiesterasa 5 en el ventrículo derecho y en los pulmones de los adultos sanos, normalmente es mínima, mientras que se sobreexpresa en pacientes con esta entidad, lo que la convierte en nueva diana de manejo (25). Sildenafil y tadalafil fueron aprobados en 2005 y 2009, respectivamente.

3.1 Farmacología

Después de la ingesta oral, sildenafil hace un pico en plasma a la hora de su administración y su vida media es de tres a seis horas. La comida reduce su absorción. El 92% de la droga se absorbe por la pared intestinal pero debe hacer un primer paso hepático, con lo que su biodisponibilidad se reduce al 38%-41% y tiene unión del 96% a proteínas. La eliminación por orina es del 13% dado que es muy lipofílica con baja excreción renal y alta reabsorción tubular. Su metabolismo es hepático por N-demetilación por medio de la citocromo p450 y sus isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9a UK-103,320 que es 50% activo; por ende ketoconazol, eritromicina, cimetidina y ritonavir aumentan sus concentraciones. Las concentraciones de sildenafil

en plasma se elevan en pacientes mayores de 65 años y con depuración de creatinina menor de 30 mL/min y enfermedad hepática severa. En dichas condiciones se recomienda una dosis de inicio de 25 mg y titular (26).

Entre tanto, tadalafil adquiere niveles a las dos horas de su administración oral pero su vida media es más prolongada por un tiempo de diecisiete horas promedio. No se ve afectado por las comidas. Tiene un 94% de unión a proteínas y se elimina principalmente por vía hepática por metabolismo de la CYP3A4, eliminándose un 61% en las heces y un 36% en la orina (27).

3.2 Estudios clínicos

Estudio SUPER (sildenafil)

N= 287, doce semanas.

En pacientes con HTP idiopática, shunts congénitos corregidos o enfermedad del tejido conectivo. Clase funcional II y III.

Administración de sildenafil 20, 40 y 80 mg tres veces al día vs. placebo.

Se excluyeron los pacientes que caminaban menos de 100 m o más de 450 m. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en comparación con placebo (tabla 4)

En una extensión de este estudio la dosis de 80 mg x 3 mantuvo la mejoría en la caminata de 6 minutos de forma sostenida en 51 m. No obstante, dado que no hay un efecto grande dosis-dependiente la FDA y la EMEA recomiendan la dosis de 20 mg vía oral cada ocho horas y titular según efectos adversos (tolerancia) pues hay aumento en la capacidad funcional con las dosis de 225 mg día (28).

Efectos adversos (28):

- Cefalea 46%.
- Congestión nasal o epistaxis 9%.
- Dispepsia 13%.
- Flush 10%.

No se ha descrito teratogenicidad a diferencia de los antagonistas de endotelina. También hay

Tabla 4. Estudio SUPER con sildenafil.

Dosis	20 mg x 3	40 mg x 3	80 mg x 3
Mejoría en caminata de 6 minutos	45 m	46 m	50 m
Disminución de la resistencia vascular pulmonar (dyn*sec*cm ⁻⁵)	171	190	310
PAPm	- 2,1	- 2,6	- 4,7
Mejoría en el IC	0,21 L/min/m ₂	0,34 L/min/m ²	0,37L/min/m ²
Mejoría en una clase funcional vs. 7% en placebo	28%	21%	42%

evidencia de su uso en pacientes con hipertensión pulmonar crónica tromboembólica que son inoperables cuya plexopatía histológicamente es similar a la de pacientes con formas idiopáticas (29).

Estudio PHIRST (tadalafil)

N=405, dieciséis semanas

Clase funcional II o III

Con o sin bosentán

Dosis de 2,5, 10, 20, 40 mg vs. placebo

Solo el grupo con dosis de 40 mg mostró mejoría en el desenlace principal (caminata de 6 minutos) la cual aumentó en 33 metros.

Aquellos que no recibieron bosentán tuvieron mayor incremento (44 vs. 23 m)

No mejoró la clase funcional pero se prolongó el tiempo al deterioro clínico.

Efectos adversos (30):

- Cefalea, mialgia, enrojecimiento facial.

Con base en estos estudios están indicados en pacientes con:

HTP con clase funcional II y III.

No hay evidencia para avalar su uso en pacientes con:

- Clase funcional IV.
- Caminata de 6 minutos menor a 100 m o mayor de 450 m.
- Clase funcional I.

El tadalafil pudiera ser menos efectivo pero con la ventaja de ser administrado solo una vez por día. Su desventaja es la necesidad de ajustar la dosis a 20 mg día si hay falla renal (28).

3.3 Cautela en pacientes con VIH

Ya que son drogas que se metabolizan por la citocromo P-450 (CYP3A4), los inhibidores de proteasas como saquinavir y ritonavir prolongan la vida media de sildenafil así como la eritromicina.

El bosentán induce la enzima CYP3A4, lo cual disminuye los niveles plasmáticos un 50% del sildenafil en combinación con bosentán, menos pronunciado que con tadalafil. Otra consideración es el uso de nitratos junto con estos agentes puesto que produce riesgo de hipotensión refractaria (28).

3.4 Costos

En los Estados Unidos sildenafil 20 mg VO cada ocho horas cuesta \$13.000 dólares año vs. bosentán \$40.000 dólares año (28).

3.5 Terapias combinadas

Hasta el momento hay estudios que avalan el uso de sildenafil en combinación con análogos de la protaciclina o con epoprostenol (31-35).

3.6 Ausencia de evidencia

No hay evidencia de su uso en pacientes con enfermedad pulmonar fibrosante (36).

Conclusión

Dentro de la gama de medicamentos disponibles para el tratamiento de la hipertensión arterial en el mundo, están las terapias con análogos de la prostaciclina, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y las terapias con análogos de la guanilato ciclasa (GC). Los primeros tienen como virtudes sus propiedades vasodilatadoras, antitrombóticas, antiproliferativas y antiinflamatorias. Los segundos también son vasodilatadores y antiproliferativos pero adicionalmente son proapopóticos y previenen el remodelamiento vascular de la arteria pulmonar con un efecto benéfico descrito sobre la contractilidad del ventrículo derecho. Finalmente, los análogos de la GC por ser sinérgicos con el óxido nítrico ocasionarán vasodilatación preferentemente a áreas bien ventiladas para mantener adecuadamente la V/Q.

Con esto es evidente que son medicamentos que solos o en combinación pueden ejercer efectos benéficos a través de distintos mecanismos, no solo sobre el tono vascular del músculo liso; sin embargo, es importante conocer de las vías de administración de cada uno de ellos, sus beneficios clínicos y hemodinámicos, así como sus potenciales efectos adversos e interacciones con el objetivo de hacer una selección individualizada más acertada según la condición del paciente, la etiología de su hipertensión arterial y sus comorbilidades, que pueden hacer que un medicamento sea el más acertado y seguro.

Encuentre la segunda parte de esta revisión en el siguiente número de la Revista.

Bibliografía

- Darius H, Hossmann V, Schrör K. Antiplatelet effects of intravenous iloprost in patients with peripheral arterial obliterative disease. A placebo-controlled dose-response study. *Klin Wochenschr.* 1986;64:545-51.
- Johnson EJ, Mackie IJ, Machin SJ, Brozović B. Preservation of platelet function in cryopreserved platelet concentrates with prostacyclin. *Clin Lab Haemat.* 1984;6:141-4.
- Gomberg M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008;31:891-901.
- Monografía Ventavis®
- Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE. *Circulation* 1982;66:334-8.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-78.
- Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W. Aerosolised prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996;124:820-4.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med.* 2000;132:435-43.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-329.
- Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest.* 2003;124:1294-304.
- McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1257-63.
- Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2005;26:1895-1902.
- Wilkins H et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104:1218-22.
- Ghofrani HA, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:158-164.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1496-1502.
- Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest.* 2003;123:1583-88.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
- Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest.* 2006;129:683-688.
- Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, et al. Favourable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1672-1681.
- Ghofrani HA, Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur Respir Rev.* 2009;18:35-41.
- Ghofrani HA, Weimann G, Frey R, et al. BAY 63-2521, an oral soluble guanylate cyclase stimulator, has a favourable safety profile, improves cardiopulmonary haemodynamics and has therapeutic potential in pulmonary hypertension. *BMC Pharmacology.* 2007;7:S8.
- Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:785-92.
- Ghofrani HA, Weimann G, Frey R, et al. BAY 63-2521, an oral soluble guanylate cyclase stimulator, has a favourable safety profile, improves cardiopulmonary haemodynamics and has therapeutic potential in pulmonary hypertension. *BMC Pharmacology.* 2007;7:S8.

25. Archer S, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension, *N Engl J Med.* 2009;361:1864-71.
26. Muirhead GJ, Rance DJ, Walker DK, Wastall P. Comparative human pharmacokinetics and metabolism of single-dose oral and intravenous sildenafil citrate. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:13S-20S.
27. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wris-hko R, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:280-288.
28. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57.
29. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:922-7.
30. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmo-nary arterial hypertension. *Circulation.* 2009;119:2894-903.
31. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
32. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hyper-tension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:158-64.
33. Gombert-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2005;96: 1334-6.
34. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pul-monary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:521-30.
35. Archer S, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pul-monary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361:1864-71.
36. Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibro-sis The Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Research Network. *N Engl J Med.* 2010;363:620-628.
37. GlaxoSmithKline. Ficha Técnica Flolan®. Marzo 2007.

Proteinosis alveolar: reporte de caso y revisión de opciones terapéuticas para el 2013

Alveolar proteinosis: case report and review of therapeutic options for 2013

LAURA KATTAH, MD⁽¹⁾; DARÍO LONDOÑO, MD⁽²⁾

Resumen

La proteinosis alveolar es una entidad poco común, en la que existe un desequilibrio en la producción y eliminación del surfactante pulmonar, fenómeno que conduce a la acumulación de material lipoproteínico a nivel alveolar. En la mayoría de casos, es causada por la producción de anticuerpos contra el factor estimulante de colonias de macrófagos y monocitos (GM-CSF), lo cual ocasiona disfunción del macrófago alveolar y posterior depósito del surfactante. Sin embargo, adicional a la etiología autoinmune, se han descrito etiologías de tipo congénita y secundaria. La entidad en mención tiene un curso variable, desde falla ventilatoria hasta la resolución absoluta y conlleva predisposición a infecciones concomitantes. Su diagnóstico se basa en los hallazgos imagenológicos en presencia de tinción PAS positiva en el lavado broncoalveolar. El tratamiento de elección previamente era el lavado pulmonar, sin embargo se han propuesto otras aproximaciones de manejo en las que se incluye rituximab, plasmaféresis y suplencia de GM-CSF. Se presenta un caso de proteinosis alveolar y se revisan las opciones terapéuticas para el año 2013.

Palabras clave: *proteinosis alveolar, factor estimulante de colonias de macrófagos y monocitos, rituximab.*

Abstract

Pulmonary proteinosis is a rare pulmonary condition in which there is a disbalance between the production and elimination of alveolar surfactant resulting in the accumulation of lipoproteinaceous material within the alveoli. The majority of cases are caused by production of antibodies against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) with secondary dysfunction of the alveolar macrophage and accumulation of surfactant. Nonetheless there is a non-autoimmune presentation which includes the congenital and the secondary type. It has a variable course ranging from ventilatory failure to complete resolution and it predisposes to pulmonary infections. The diagnosis is based on radiologic findings in presence of positive PAS stain on the bronchoalveolar lavage. The treatment options were previously based on whole lung lavage (WLL), however other modalities of treatment have been described including Rituximab, Plasmapheresis and GM-CSF replacement. We present a case of alveolar proteinosis and review the therapeutic options for 2013.

Keywords: *pulmonary alveolar proteinosis, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.*

Caso

Mujer de 55 años, estilista, con antecedente de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, quien desarrolló cuadro de cuatro años de disnea progresiva hasta disnea MRCm 3; el examen físico de ingreso documentó desaturación al ambiente y estertores de final de inspiración bibasales; en radiografía de tórax de ingreso se evidenciaron parches de opacidades alveolares bilaterales y en tomografía de tórax opacidades alveolares en vidrio esmerilado, engrosamiento de los septos interlobulillares y patrón de

⁽¹⁾Residente Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumólogo, Jefe Médico Unidad de Neumología. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Darío Londoño. Correo electrónico: dlondono@javeriana.edu.co
Recibido: 2-02-2013. Aceptado: 4-03-2013.

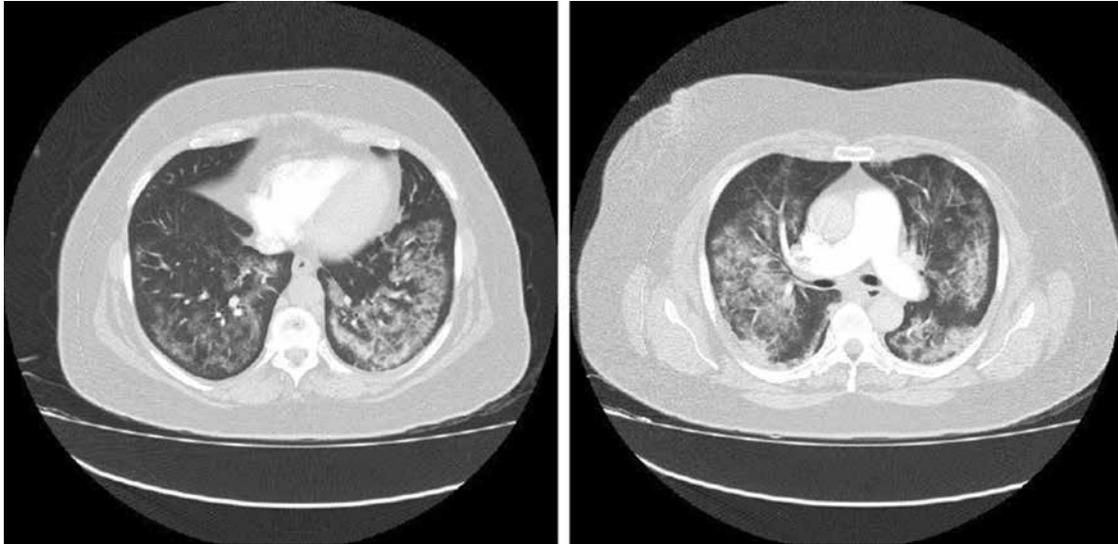


Figura 1. Tomografía axial computarizada de tórax actual.

adoquín desordenado (figura 1). Aportó imágenes previas de cuatro años atrás en donde se evidenció patrón de vidrio esmerilado y engrosamiento de los septos interlobulillares y del intersticio intralobulillar (figura 2). La revisión de imágenes sugirió como posibilidad diagnóstica microlitiasis alveolar, proteinosis alveolar u osificación pulmonar. Se realizó biopsia pulmonar abierta con evidencia de material proteináceo, PAS positivo, considerándose compatible con proteinosis alveolar (neumonía lipóide endógena); las pruebas de función pulmonar

mostraron alteración en la difusión y patrón restrictivo con respuesta moderada a broncodilatador.

Se efectuaron dos lavados pulmonares con una semana de diferencia, iniciando por el lado menos comprometido, donde se obtuvo material amarillo turbio; posteriormente se observó aclaramiento con el transcurso de los lavados (figura 3). Evolucionó de manera satisfactoria, con mejoría sintomática importante aunque con persistencia de requerimientos de oxígeno por desaturación. Las nuevas pruebas de función pulmonar fueron normales.

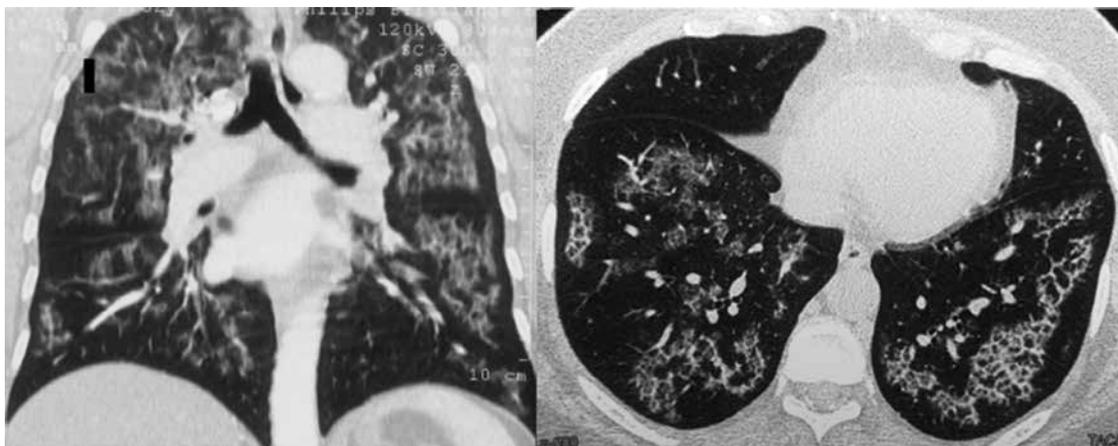


Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax de cuatro años atrás.



Figura 3. Aspecto del líquido del lavado pulmonar.

Discusión

Epidemiología

La proteinosis alveolar se describió por primera vez en 1958 (1) y en la actualidad la incidencia reportada es de 0,2 casos por millón de habitantes, con una prevalencia variable entre 4 y 40 casos por millón de habitantes según diferentes estudios mundiales (2). En 2002, Seymour y Presnell llevaron cabo una revisión de la literatura en la que se describieron 410 casos, con una edad promedio de presentación a los 39 años, la cual difería entre hombres y mujeres (3), contrario al estudio Japonés de 2008 en el que su aparición y diagnóstico ocurrieron a los 51 años, similar entre ambos sexos (4). Adicionalmente, se reportó asociación en un 56% con pacientes fumadores.

Patogénesis

Las primeras aproximaciones sobre la fisiopatología de la proteinosis alveolar se dieron en 1994 cuando se demostró el desarrollo de una patología similar en ratones sin la habilidad de producir GM-CSF (5, 6). Esto supuso que en ausencia de dicho factor, la activación del macrófago a nivel alveolar estaría comprometida tanto para el recambio de surfactante como para la capacidad de defensa contra microorganismos. Sin embargo, con el descubrimiento posterior de anticuerpos contra el GM-CSF la entidad se consideró de origen autoinmune (7). Hoy se cree que más del 90% de los casos descritos es de tipo autoinmune, y que el restante 10% corresponde al tipo congénito o secundario (2).

El metabolismo del surfactante pulmonar está implicado en la fisiopatología de la proteinosis alveolar, específicamente el recambio del mismo por alteraciones a nivel celular en los macrófagos encargados del proceso (7). A nivel alveolar, el GM-CSF actúa en los receptores de monocitos, macrófagos y células alveolares tipo II y se ha evidenciado disfunción de sus actividades en su ausencia. Específicamente, el regulador transcripcional de diferenciación mieloide PU.1 está disminuido en los macrófagos de ratones *knock-out* para GM-CSF con disminución de la producción celular como respuesta. Entre las funciones alteradas se encuentra la adhesión celular, el recambio de surfactante, la respuesta inflamatoria, la fagocitosis, la expresión de receptores y la destrucción bacteriana (8). Así pues, PU.1 es un regulador crítico del sistema inmune innato a nivel pulmonar implicado en la acumulación de material proteináceo en la proteinosis alveolar.

Clasificación

Como ya se indicó, hasta el 90% de los casos de proteinosis alveolar es de tipo autoinmune con presencia de anticuerpos contra el GM-CSF, mientras que los casos no autoinmunes restantes se subdividen en tipo congénito y secundario (9). El tipo congénito se deriva de mutaciones en diferentes genes involucrados en la síntesis de surfactante (proteínas B, C o ABCA3) además de mutaciones en el

receptor de GM-CSF. Por su parte, la forma secundaria se asocia, en primer lugar, con exposición a agentes inorgánicos como aluminio, titanio, sílice entre otros, o con procesos neoplásicos hematológicos o de tumores sólidos (2, 9). Se han descrito casos en donde se ha propuesto asociación con infecciones oportunistas como nocardia, citomegalovirus, tuberculosis o *P. jirovecii*, sin embargo, no es claro si la patología como tal predispone al proceso infeccioso o si podría considerarse como causa. Cabe resaltar que en estos casos se han descrito manifestaciones infecciosas extrapulmonares, ante lo cual se cree que existe algún tipo de inmunodeficiencia que predispone al paciente a desarrollar ambas entidades (10). Finalmente se ha descrito relación con la intolerancia a la proteína lisinúrica, con presentación casi en el periodo neonatal (7, 9).

Manifestaciones clínicas

La proteinosis alveolar tiene manifestaciones clínicas inespecíficas, con diferente progresión clínica y evolución. La mayoría de pacientes desarrolla cuadros de disnea progresiva de tipo insidiosa asociada a tos, esta última de características variables de acuerdo con la presencia de infección pulmonar concomitante. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes reporta mínimas manifestaciones. Menos frecuente es la aparición de fiebre, dolor torácico, fatiga, pérdida de peso y hemoptisis (10, 11). En cuanto al examen físico, aunque puede no arrojar hallazgos relevantes, se han descrito estertores inspiratorios en el 50% de los casos, cianosis en el 25% e hipocratismo digital en un porcentaje menor (11).

Diagnóstico

Este se basa en las manifestaciones clínicas del paciente, los estudios imaginológicos y los hallazgos del lavado broncoalveolar (LBA) con tinción de PAS, en algunos casos soportados por la presencia de anticuerpos contra GM-CSF (7).

- **Imágenes:** en la radiografía de tórax se evidencian consolidaciones bilaterales simétricas prehiliares que se extienden hacia la periferia y en configuración de mariposa, sin compromiso de

los ángulos costo-frénicos (11); en la tomografía axial computarizada se observa patrón de adoquín desordenado y engrosamiento interlobulillar con áreas de opacidades en vidrio esmerilado (12).

- **Función pulmonar:** existe un aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno con evidencia de hipoxemia en los gases arteriales, asociado a alteración de la difusión y puede existir un patrón restrictivo en la espirometría (11).
- **LBA:** el material obtenido se caracteriza por una apariencia lechosa, en presencia de un material proteináceo con cuerpos eosinofílicos acelulares y gránulos con coloración positiva para PAS. Con la tinción de PAS, se pueden observar estructuras redondeadas con coloración verde, naranja o naranja con borde verde, las cuales son casi distintivas de esta patología. En algunos casos de uso de microscopía electrónica se pueden observar cuerpos lamelares (11).
- **Patología:** la biopsia abierta es el patrón de oro para el diagnóstico; sin embargo, no es necesaria en todos los casos. Desde el punto de vista microscópico, la arquitectura del parénquima pulmonar está preservada a menos que exista infección asociada. En algunas ocasiones se puede observar engrosamiento de las paredes alveolares a causa de infiltrado linfocítico (10).
- **Anticuerpos GM-CSF:** la medición de anticuerpos para GM-CSF se ha venido utilizando en los últimos años aunque no es imperativa su realización. Existen pruebas de ELISA y con medición de aglutinación en látex, esta última con sensibilidad y especificidad del 100% y del 98% respectivamente (7).
- **Otros estudios:** puede encontrarse aumento de niveles de LDH en sangre considerándose marcador de gravedad. Puede existir aumento del antígeno carcinoembrionario, así como de citoqueratina 19, KL-6 y proteínas A, B y D de surfactante pero no se utilizan para diagnóstico. Por otro lado, se ha interrogado recientemente la medición de KL-6 en suero como factor pronóstico, sin embargo se considera se requieren más estudios para validación (13).

Tratamiento

Desde su descripción se han aplicado diferentes aproximaciones de manejo, si bien tradicionalmente el lavado pulmonar ha sido el más empleado. En la actualidad se busca brindar tratamiento de acuerdo con la clasificación y la gravedad.

- Lavado pulmonar: consiste en la remoción del material lipoproteínico con lavado por tubos de doble lumen y fue por muchos años el único manejo disponible. Hoy se utiliza con algunas variaciones en la técnica, realizándose bajo anestesia general. Se considera que esta aproximación terapéutica es exitosa en dos tercios de los pacientes, con poca frecuencia de complicaciones, pero importantes como hidroneumotórax, SDRA, neumotórax o infecciones (12). Sin embargo, el lavado podía describirse como un manejo sintomático de la patología al no intervenir en la fisiopatología de la enfermedad por lo que en la actualidad se utilizan otras formas de tratamiento más específicas (9).
- GM-CSF: las primeras aproximaciones se realizaron con GM-CSF subcutáneo, a dosis y periodos de tratamiento variables durante los diferentes protocolos, con éxito en general del 50% al 75% de los pacientes que terminaron el esquema. Posteriormente se introdujo la propuesta de manejo con GM-CSF inhalado en donde se obtuvo mayor tasa de éxito en casi el 80% de pacientes. Las complicaciones incluyeron edema del sitio de punción, disnea, malestar general, neutropenia, otitis media, fiebre, infección de la vía aérea superior y diarrea (7).
- Rituximab: se propuso un manejo dirigido a la alteración autoinmune que se observa en la mayoría de pacientes con proteinosis alveolar, utilizando como principio la depleción de producción de anticuerpos basándose en una terapia anti CD20. Así pues, se describieron inicialmente dos casos aislados de manejo de proteinosis alveolar con rituximab (14, 15) con mejoría sintomática e imaginológica, además de respuesta en la capacidad de difusión y disminución del gradiente alvéolo-arterial (DA-aO₂). Posteriormente se realizó el primer estudio con un grupo de pacientes en el cual se obtuvo mejoría de la DA-aO₂ y la

presión arterial de oxígeno (PaO₂) en 7 de 9 pacientes, con cambios en las pruebas de función pulmonar e imágenes. Esta terapia se consideró como una alternativa de tratamiento factible y promisorio, sin embargo, con requerimientos de estudios más amplios para determinar tiempo de tratamiento, frecuencia, dosificación, terapéutica y efectos adversos (16). Adicionalmente, se dio la pauta para la realización de estudios a nivel molecular sobre la homeostasis lipídica y su respuesta al anti CD20 (17).

- Plasmaféresis: son pocos los casos reportados en la literatura con resultados variables (9). Esta aproximación se basa en el principio de disminuir la cantidad de autoanticuerpos circulantes, no obstante sin evidencia suficiente para avalarlo.
- Trasplante de pulmón: la literatura respecto a esta modalidad terapéutica también es escasa; algunos reportes han descrito recidiva en el pulmón trasplantado (7).

Pronóstico

El pronóstico es variable pues ocurren remisiones espontáneas en particular en pacientes asintomáticos, mientras en la contraparte, aquellos sintomáticos cursan con cuadros estables en el 45%, mejoría en el 30% y deterioro en el 25% de los casos (4). La sobrevida propuesta en estudios retrospectivos mostró 78,9% ± 8,2%, 74,7% ± 8,1% y 68,3% ± 8,6% a dos, cinco y diez años, respectivamente (3).

Algoritmo de manejo

La proteinosis alveolar es una patología poco común, con pocos estudios de tratamiento a excepción del manejo convencional con lavado pulmonar. Aunque previamente se describieron diferentes cohortes de pacientes con dicha patología (3, 4), los estudios sobre terapias alternativas son descripciones de casos, teniendo en cuenta la experiencia terapéutica de cada centro. Con lo anterior, en 2012 se propuso un algoritmo de manejo para 2013, en el que se agrupó a los pacientes en tres categorías según la severidad de su patología con base en el puntaje de gravedad (DSS).

- Estadio 1: asintomáticos o levemente afectados, con desaturación mínima en actividad física y

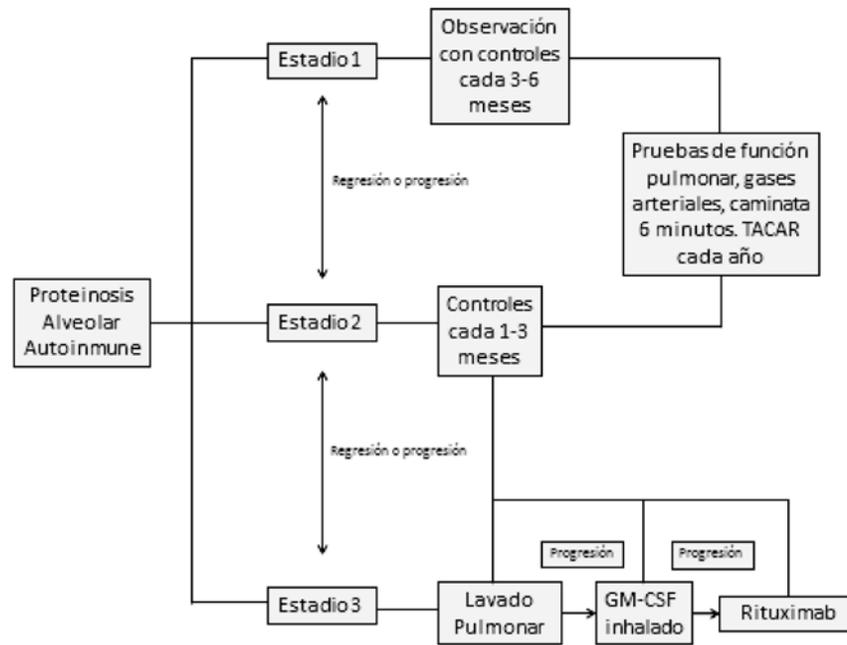


Figura 4. Algoritmo de manejo para la proteínosis alveolar autoinmune.

reducción baja en la difusión pulmonar (DLCO).
DSS= 1: $\text{PaO}_2 > 70$ mm Hg

- Estadio 2: sintomatología leve o moderada, con desaturación con la actividad física. DSS 2: $\text{PaO}_2 > 70$ mm Hg
- Estadio 3: sintomatología moderada a severa, requerimiento de oxígeno suplementario, y evidencia de vidrio esmerilado en TACAR. DSS 3: $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg pero < 70 mm Hg, DSS 4 = $\text{PaO}_2 > 50$ mm Hg y < 60 mm Hg, DSS 5 = $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg.

El algoritmo se basa en la diferenciación de estadios en el paciente, utilizando el puntaje de gravedad (DSS). En este caso se usó el algoritmo propuesto por Leth y colaboradores para manejo terapéutico de PAP en el 2013 (7) y en la revisión de la literatura con la descripción de los diferentes resultados en pacientes con PAP autoinmune (figura 4).

Conclusión

La proteínosis alveolar pulmonar es una patología poco común en la que se han propuesto diferentes tipos de manejo basándose en la fisiopatología de

la misma, con resultados prometedores aunque, con necesidad de realización de estudios clínicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Rosen S, Castleman B, Liebow A. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Eng J Med.* 1958; 258:1123-42.
2. Borie R, Danien C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, Crestani B. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev.* 2011;20:98-107.
3. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:215-235
4. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:752-762.
5. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science.* 1994;264:713-16.
6. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:5592-6.
7. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. *Respirology.* 2013;18:82-91.
8. Bonfield TL, Raychaudhuri, Malur A, et al. PU.1 regulation of human

- alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003; 285:L1132-6.
9. Campo I, Zamir K, Mariani F, Paracchini E, Rodi G, Mojoli F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: diagnostic and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7:4.
 10. Trapnell BC, Whittsett JA, Nakata K. Mechanisms of disease. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med.* 2003;349:2527-39.
 11. Loachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chronic Respiratory Dis.* 2006;3:149-159.
 12. Holbert JM, Costello P, Li W et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:1287-94.
 13. Bonella F, Ohshimo S, Miaotian C, Griese M, Guzamn J, Costabel U. Serum KL-6 is a predictor of outcome in pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:53.
 14. Borie R, Debray M, Laine C, et al. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2009;33:1503-6.
 15. Amital A, Dux S, Shitrit D et al. Therapeutic effectiveness of rituximab in a patient with unresponsive autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax.* 2010;65:1025-6.
 16. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J.* 2011;38:1361-7.
 17. Malur A, Kavuru MS, Marchall I, Barna BP, Huizar I, Karnekar R., Rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis improves alveolar macrophage lipid homeostasis. *Respiratory Research.* 2012;13:46.

Proteinosis alveolar idiopática. La presentación común de una rara enfermedad

Idiopathic alveolar proteinosis. The common presentation of a rare disease

JULIA EDITH CHAMORRO, MD⁽¹⁾; JULIÁN DARÍO ÑÁÑEZ, MD⁽²⁾; RAMIRO PINEDO, MD⁽³⁾

Resumen

La proteinosis alveolar pulmonar es una rara entidad de etiología aún desconocida que se caracteriza por la acumulación anormal de material lipoproteínico dentro de los alvéolos. En la actualidad se pueden identificar tres formas de presentación (congénita, secundaria y adquirida), las cuales tienen como común denominador el extenso compromiso pulmonar. Las alteraciones primarias incluyen una disminución en la depuración del surfactante o un incremento en la producción del mismo, alteraciones que implican defectos genéticos que alteran las proteínas que componen al surfactante o al receptor del GM-CSF (por su sigla en inglés, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Su presentación adquirida cursa con la presencia de anticuerpos anti GM/CSF, resaltando así el rol de esta sustancia en la homeostasis del surfactante. En esta ocasión, se presenta el caso de una paciente joven con un cuadro de sintomatología respiratoria baja en quien se destaca la escasa correlación entre su apariencia clínica y su extenso compromiso parenquimatoso pulmonar.

Palabras clave: *proteinosis alveolar pulmonar; fosfolipoproteinosis alveolar pulmonar.*

Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare condition of unknown etiology that is characterized by an abnormal accumulation of lipoproteinaceous material within the alveoli. Today, three types of presentations have been identified (congenital, secondary and acquired) which have, as a common denominator, an extensive lung involvement. Primary alterations include a decrease in the clearance of surfactant or an increase in the production thereof, alterations involving genetic defects that alter the proteins that comprise the surfactant or the receptor of GM-CSF. The acquired presentation is characterized by the presence of anti-GM-CSF antibodies, thus highlighting the role of this substance in surfactant homeostasis.

On this occasion, we present the case of a young female patient with lower respiratory symptoms, in whom, the low correlation between clinical appearance and extensive pulmonary parenchymal compromise is a remarkable feature.

Keywords: *pulmonary alveolar proteinosis, pulmonary alveolar phospholipoproteinosis.*

Caso

Paciente de sexo femenino, de 30 años de edad, docente de artes plásticas, con antecedente de alergias al polvo, la humedad y los cambios de temperatura e historia de consumo de hasta tres cigarrillos al día desde hace quince años. Consultó por cuadro clínico de cuatro meses de evolución conformado por tos húmeda intermitente que interfería con el sueño, escasamente productiva, de esputo amarillento no hemoptoico, asociado a disnea de grandes esfuerzos, congestión nasal, aclaramiento y prurito faríngeo que no mejoraba con la administración de antihistamínicos. Su exploración física mostró a una paciente en adecuadas condiciones generales, afebril, con estertores finos

⁽¹⁾Internista, Neumóloga. Fundación para el Cuidado del Corazón y del Pulmón. Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

⁽²⁾Residente Tercer Año, Especialización en Medicina Interna, Universidad del Cauca, Hospital Universitario San José. Popayán, Colombia.

⁽³⁾Especialista en Patología Clínica y Citología. Universidad del Valle. Clínica Los Farallones. Cali, Colombia.

Correspondencia: Julián Darío Ñáñez. Correo electrónico: mouyafra@yahoo.com
Recibido: 15-06-2013. Aceptado: 10-09-2013.

“en velcro” a nivel basal bilateral sin sibilancias, con evidencia de cianosis central y distal asociada a hipocratismo digital grado II.

El hemograma reveló solamente poliglobulia (Hb 17 g/dL), con un perfil inmunológico donde se observaron ANA's positivos – patrón moteado – 1:160, una serología (VDRL) no reactiva y una prueba rápida de VIH – negativa. Los reactantes de fase aguda y los niveles de complemento sérico se encuentran dentro de límites normales. La espirometría es compatible con una alteración ventilatoria restrictiva moderada (CVF – capacidad vital forzada = 59%) que mejoró significativamente con la administración de beta 2 inhalado (relación FEV1 / CVF = 63 %). La radiografía de tórax inicial reveló la presencia de extensas y múltiples opacidades parenquimatosas bilaterales con tendencia a la consolidación, las cuales respetaban ambos ápices pulmonares.

Una tomografía axial computarizada de alta resolución del tórax (TCAR) confirmó la presencia de opacidades difusas del parénquima pulmonar con patrón en “vidrio esmerilado” y “empedrado” (figuras 1 y 2). Las tinciones y cultivos de esputo fueron negativas para determinar bacterias, micobacterias u hongos.



Figura 1. Radiografía de tórax que revela la presencia de múltiples opacidades alveolares difusas en ambos campos pulmonares.

Inicialmente recibió manejo empírico con prednisona 10 mg/día con mejoría de la disnea y los episodios de tos, manteniéndose en clase funcional I.

Se ordenó toma de biopsia pulmonar que reveló marcada distensión alveolar dada por abundante cantidad de material eosinofílico granular con coloración PAS positivo y numerosas agujas de colesterol, neumocitos tipo II hiperplásicos y fibrosis intersticial leve con signos de inflamación crónica, hallazgos concordantes con proteinosis alveolar (figuras 3 a 5).



Figura 2. Escanografía de tórax que muestra opacidades difusas del parénquima pulmonar con patrón en “vidrio esmerilado” y “empedrado”.

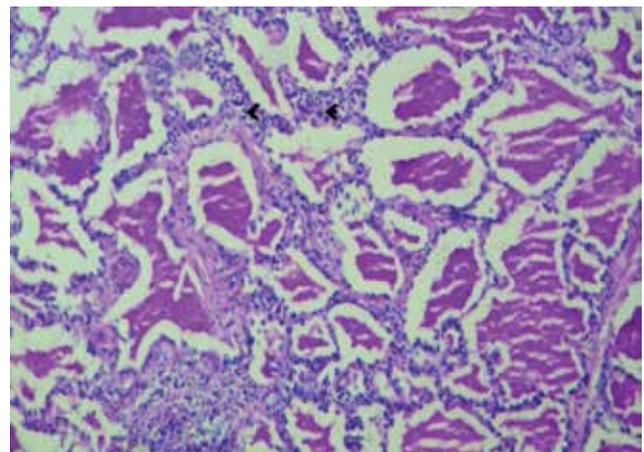


Figura 3. Coloración especial de PAS positiva en el material intra-alveolar. Nótese el infiltrado inflamatorio mononuclear en el intersticio (flechas).

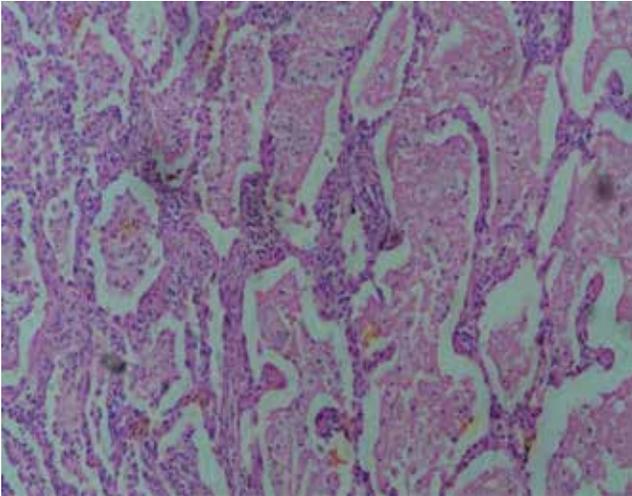


Figura 4. Vista con mayor aumento en la que se observa que el material intra-alveolar contiene macrófagos espumosos y detritus celulares.

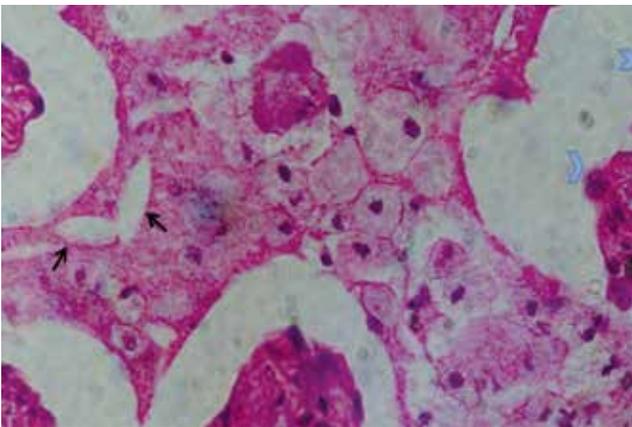


Figura 5. Vista con mayor aumento que muestra la hiperplasia de los neumocitos tipo 2 que recubren los espacios alveolares (flechas azules) y los depósitos de cristales de colesterol (flechas negras).

En controles posteriores refirió mejoría amplia de la sintomatología, razón por la cual se realizó desmonte progresivo de los corticoides y continuó con manejo ambulatorio en rehabilitación pulmonar, indicación de broncodilatador inhalado, optimización de su esquema de inmunización con controles periódicos para determinar la necesidad de lavado pulmonar total y toma ambulatoria de ecocardiograma transtorácico.

Discusión

La proteinosis alveolar pulmonar también conocida como fosfolipoproteinosis alveolar pulmonar, es una entidad rara de etiología aún desconocida, que se caracteriza por compromiso parenquimatoso difuso como consecuencia de la acumulación anormal de material lipoproteínico (apoproteínas surfactantes) dentro del espacio alveolar (1). Fue descrita por primera vez en 1958 por Rosen y colaboradores cuando valoraron las biopsias pulmonares de 27 pacientes alrededor del mundo (2) y hasta la actualidad se han reportado aproximadamente 500 casos en la literatura médica (3).

Se estima que la prevalencia de esta patología alcanza los 0,37 por 100.000 personas (4), afectando dos a tres veces más a pacientes de sexo masculino, en edades entre los 20 a 50 años, la mayoría con antecedentes de tabaquismo (3), con remisiones espontáneas de la misma solo en el 20% al 30% de los casos.

Aunque su patogenia continúa siendo desconocida, durante los últimos diez años se han hecho importantes avances en el entendimiento de la homeostasis del surfactante y se ha identificado tres formas clínicas de la enfermedad (5). Su forma congénita incluye mutaciones en los genes que codifican las proteína B o C del surfactante, como también defectos a nivel del receptor del factor estimulante de colonias granulocíticas (GM-CSF) (6). La proteinosis alveolar secundaria exhibe una reducción en el número de macrófagos alveolares derivada de otras condiciones sistémicas, como por ejemplo las neoplasias hematológicas, las inducidas por fármacos, las infecciones y la exposición a ciertas toxinas ambientales (7). Su presentación adquirida, también llamada idiopática, de la cual se conoce muy poco hasta ahora, parece tener una relación con la presencia de anticuerpos contra GM-CSF (4, 8).

Antes de 1994 se estimaba que la patogénesis de esta condición parecía guardar relación con la disfunción primaria del neumocito tipo II, defecto que incluiría una disminución en la depuración del surfactante o por el contrario un incremento en la producción de esta sustancia. Estudios posteriores realizados en murinos modificados genéticamente, permitieron determinar el rol de la deficiencia de

GM – CSF en el mantenimiento de la homeostasis del surfactante y la influencia negativa de este evento sobre la disminución del catabolismo de esta sustancia a cargo del macrófago alveolar (9). A su vez la presencia de auto-anticuerpos anti – GM CSF en pacientes con proteinosis alveolar pulmonar idiopática, avala la teoría de que esta sea la primera entidad en humanos en la que se producen auto-anticuerpos contra factores de crecimiento específicos, con lo cual se genera la posibilidad de convertirse en una herramienta de diagnóstico para estos pacientes .

La forma idiopática se caracteriza por la aparición de disnea de esfuerzo progresiva e insidiosa durante semanas o meses, frecuentemente acompañada de episodios de tos, comúnmente no productiva, aunque algunos pueden tener episodios de expectoración espesa amarillo – grisácea y, de forma variable, hemoptisis (3% – 24%). A su vez se asocia a otros síntomas sistémicos como pérdida de peso, adinamia y fatiga. Es infrecuente observar fiebre o dolor torácico, excepto en el contexto de la sobreinfección (10). Generalmente pueden encontrarse estertores crepitantes hasta en el 50% de los pacientes, cianosis en el 25% e hipocratismo digital en 29%, siendo inusuales las sibilancias concomitantes (11).

Se estima que el intervalo promedio entre el inicio de los síntomas y su diagnóstico puede exceder un año. La radiografía de tórax revela infiltrados alveolares simétricos perihiliares con apariencia en “alas de murciélago”, sin signos de crecimiento de cavidades cardíacas, respetando la periferia del parénquima pulmonar, aunque puede existir compromiso unilateral en el 20% de los pacientes. En ambos casos el compromiso imaginológico no se correlaciona con la condición clínica del paciente. A su vez, la tomografía de alta resolución muestra opacidades con patrón de “vidrio esmerilado” aunque puede observarse compromiso reticulonodular o intersticial en algunas áreas, acompañado de engrosamiento intralobular y septal, hallazgo conocido también como “empedrado” (12).

Es inusual encontrar alteraciones en el hemograma, las pruebas de función renal o hepática excepto por un incremento ligero de la LDH (lactato deshidrogenasa), la cual puede servir como marcador útil

de severidad de la enfermedad (3). Con frecuencia las pruebas de función pulmonar pueden ser normales o mostrar patrón restrictivo con compromiso moderado de la CVF, además de hipoxemia asociada al incremento del gradiente alvéolo – arterial, evento relacionado con una reducción desproporcionada de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCo), producto del shunt intrapulmonar (13). Recientemente se incluyó la medición de auto-anticuerpos anti GM – CSF séricos y en LBA; los niveles de estos a nivel del LBA se correlacionan mejor con la severidad de la enfermedad, en comparación con los niveles séricos (14). Las muestras obtenidas del LBA son de apariencia espesa, opaca, lechosa, con gran cantidad de sedimento. La biopsia pulmonar abierta continúa siendo el “estándar de oro”, pero requiere de un cirujano experimentado para la adecuada recolección de una muestra representativa. Al igual que en la paciente del caso, la histopatología demostró la presencia de alvéolos llenos de material granular, amorfo eosinofílico y acidofílico, que, debido a su contenido de fosfolípidos, se tiñó de rosado con la aplicación de la coloración de PAS (periodic acid schiff), siendo negativa para la tinción de alcian blue, dada la ausencia de glicosaminoglicanos. En general, la arquitectura del parénquima pulmonar está preservada, observándose a su vez macrófagos alveolares “espumosos”, hiperplasia de los neumocitos tipo II, cúmulos de linfocitos y grados leves de fibrosis intersticial (4).

De otro lado, el curso de la enfermedad puede clasificarse en tres categorías: estable pero con síntomas persistentes, deterioro progresivo o mejoría espontánea (4, 15). Aunque se han probado diversas terapias basadas en sus diferentes mecanismos fisiopatológicos, solo el lavado pulmonar total introducido desde 1965 por Ramírez y colaboradores ha resultado ser eficaz para su forma idiopática (15). Antes de la disponibilidad de esta técnica y en la era pre – antibiótica, 1/3 de los pacientes fallecía por falla respiratoria o complicaciones infecciosas. En la actualidad solo se dispone de algunos estudios retrospectivos que comprueban el beneficio de esta terapia hasta en el 75% al 95% de los pacientes, con mejoría significativa desde el punto de vista clínico, radiológico, en parámetros

de función pulmonar e incluso en la supervivencia, aunque pueden presentarse recurrencias entre el 15% al 30% de los casos dentro de los primeros cinco años (3). El empleo de GM – CSF se evaluó en dos estudios prospectivos y se obtuvieron resultados alentadores en términos de mejoría sintomática, radiológica y en parámetros de función pulmonar (16). Por otro lado, su forma secundaria exige además el manejo de la comorbilidad subyacente. Continúan siendo motivo de estudio los beneficios del trasplante del pulmón en este tipo de pacientes, razón por la cual su manejo aún lo constituyen las medidas de soporte (17). Así mismo, se requieren estudios adicionales para determinar el beneficio potencial de otras terapias experimentales tales como la plasmaféresis y la inmunoterapia anti – linfocitos B (18). A su vez estos pacientes requieren seguimientos periódicos mínimo cada seis meses, con control radiológico y de LDH cada tres meses en el primer año para descartar recaídas tempranas. Adicionalmente se necesita de la optimización del esquema de inmunizaciones para patógenos respiratorios, tratamiento de infecciones intercurrentes, medidas de higiene bronquial, protección contra toxinas ambientales, como también el empleo de la rehabilitación pulmonar (3).

Este reporte de caso muestra la forma adquirida de esta patología, con confirmación histopatológica, observándose respuesta clínica adecuada asociada con el manejo de soporte. Lo anterior destaca la importancia de tener en cuenta estas entidades raras dentro del diagnóstico diferencial en la evaluación del paciente con patologías con gran compromiso parenquimatoso pulmonar.

Bibliografía

1. Shah PL, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax*. 2000;55:67-77.
2. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 1958;258:1123-42.
3. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:215-35.
4. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2003;349:2527-39.
5. Dranoff G, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science*. 1994;264:713-6.
6. deMello DE, Lin Z. Pulmonary alveolar proteinosis: a review. *Pediatr Pathol Mol Med*. 2001;20:413-32.
7. Garcia Rio F, et al. Six cases of pulmonary alveolar proteinosis: presentation of unusual associations. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1995;50:12-5.
8. Bonfield TL, et al. Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27:481-6.
9. Miyatake S, et al. Structure of the chromosomal gene for granulocyte-macrophage colony stimulating factor: comparison of the mouse and human genes. *EMBOJ*. 1985;4:2561-8.
10. Goldstein LS, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest*. 1998;114:1357-62.
11. Prakash UB, et al. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc*. 1987;62:499-518.
12. Lee KN, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest*. 1997;111:989-95.
13. Fraimow W, Cathcart RT, Taylor RC. Physiologic and clinical aspects of pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med*. 1960;52:1177-94.
14. Lin FC, et al. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*. 2006;61:528-34.
15. Ramirez J, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med*. 1963;112:419-31.
16. Seymour JF, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:524-31.
17. Hamvas A, et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr*. 1997;130:231-9.
18. Tazawa R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:1142-9.

Patrón en panal de abeja

Honeycombing

ANA CRISTINA MANZANO D., MD⁽¹⁾; OLGA MILENA GARCÍA, MD⁽²⁾; CARLOS CELIS PRECIADO, MD⁽³⁾

⁽¹⁾Radióloga, Departamento de Radiología, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Fellow de Neumología, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Ana Cristina Manzano. Correo electrónico: acmanzano@javeriana.edu.co

Recibido: 03-03-2013. Aceptado: 25-04-2013.

En su Glosario de Términos de Radiología Torácica, la Sociedad Fleischner define este hallazgo en la radiografía de tórax como sombras anulares entre 3 y 10 mm de diámetro con paredes bien definidas de 1 a 3 mm de espesor (1).

En la tomografía de tórax de alta resolución (TCAR), su apariencia es la de quistes agrupados, usualmente de localización subpleural, con diámetros similares entre 3 a 10 mm (ocasionalmente pueden llegar hasta 2,5 cm) y de paredes bien definidas. Su hallazgo indica fibrosis pulmonar establecida (1). Los quistes suelen alinearse en hileras relativamente ordenadas, de periferia a centro, y

comparten paredes. Se asocian con distorsión de la arquitectura del pulmón y bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción (figura).

El patrón en panal de abejas fue descrito en 1949 por Oswald y Parkinson (2), y en 1988 Fraser y colaboradores (3) correlacionaron dicho hallazgo con la gravedad de la patología pulmonar implicando un estadio terminal. Desde los años 90 se ha hecho énfasis en que el patrón en panal de abeja es un sello distintivo de fibrosis pulmonar (4) y su presencia es necesaria para el diagnóstico de patrón de neumonía intersticial usual, según los criterios recientes de ATS-ERS-JRS-ALAT (5).



Figura. Patrón en panal de abeja en la TCAR. Múltiples quistes alineados, de pared compartida reemplazando el parénquima pulmonar normal.

Desde el punto de vista histológico, el panal de abejas representa la destrucción y fibrosis del tejido pulmonar que contiene numerosos quistes del espacio aéreo con paredes fibrosas gruesas, con pérdida completa de la arquitectura acinar. Los quistes varían en tamaño y están revestidos por epitelio bronquial metaplásico (4).

Tanto en fibrosis pulmonar idiopática como en enfermedad intersticial asociada con enfermedades del tejido conectivo, la extensión del panal de abejas es un factor basal e independiente de pronóstico (mortalidad), junto con la disnea y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (4, 6).

Bibliografía

1. Fleishner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;46:697-722.
2. Oswald N, Parkinson T. Honeycomb lungs. *QJM* 1949;18:1-20.
3. Frase RG, Pare JAP, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. *Diagnosis of Diseases of the Chest*, vol. 1, 3rd. ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1988. p. 552-65.
4. Johkoh T, Sakai F. Honeycombing on CT; its definition, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur J Radiol.* 2014;83:27-31.
5. Raghu G, Harold R et al.. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
6. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax.* 2014;69:216-22.

Secuelas de tuberculosis endobronquial

Endobronchial tuberculosis sequelae

ALEJANDRA CAÑAS, MD.

Internista, Neumóloga. Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alejandra Cañas. Correo electrónico: alejandra.canas@javeriana.edu.co

Recibido: 07-03-2013. Aceptado: 8-05-2013.

Paciente de género femenino, de 46 años con antecedente de tuberculosis pulmonar tratada hace diez años, quien consultó por disnea y estridor.

En la broncoscopia se documentó estenosis crítica del bronquio fuente derecho (flecha). Se realizó dilatación con balón neumático y láser, con lo cual se logró la recanalización parcial y la mejoría de los síntomas.

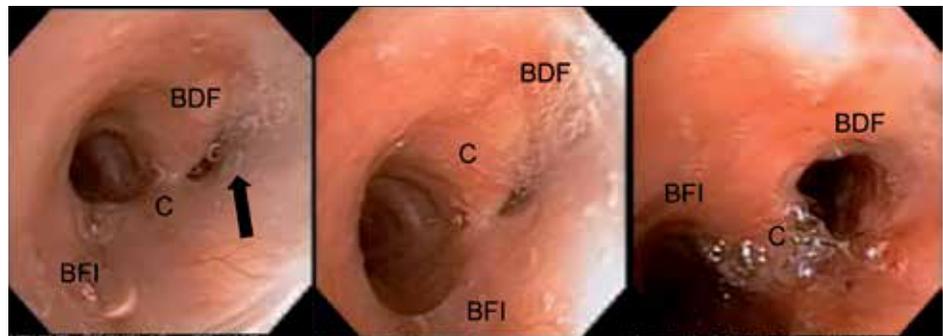


Figura. BFI: bronquio fuente izquierdo; BFD: bronquio fuente derecho; C: carina principal.

EPOC

El reflujo gastroesofágico es un factor de riesgo de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Gastroesophageal reflux is a risk factor for exacerbations of chronic obstructive lung disease

NATHALI MORENO CORTÉS⁽¹⁾; CARLOS CELIS PRECIADO, MD⁽²⁾

⁽¹⁾Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Carlos Celis Preciado. Correo electrónico: cacelis.neumo@gmail.com

Recibido: 22-04-2013. Aceptado: 10-06-2013.

Referencia

Sakae TM, Pizzichini MMM, Teixeira PJZ, Silva RM, Trevisol DJ, Pizzichini E. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2013;39:259-271.

Pregunta

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ¿existe relación entre los síntomas y/o el diagnóstico de reflujo gastroesofágico (RGE) y el riesgo de exacerbación?

Diseño

Revisión sistemática con meta-análisis.

Búsqueda en cuatro bases de datos electrónicas (Medline/PubMed, EMBASE, *Cochrane Controlled Trials Register* y LILACS) hasta el año 2012, y de las referencias bibliográficas de todos los artículos escogidos.

Se escogieron estudios en inglés, español o portugués que incluyeran

pacientes con EPOC, según los criterios de la guía GOLD, enfisema o bronquitis crónica.

Dos personas revisaron todos los títulos de manera independiente, y en caso de desacuerdo se recurrió a un tercero.

Estudios seleccionados

De un total de 543 artículos que arrojó la búsqueda, se escogieron siete estudios (una cohorte prospectiva, cuatro de casos y controles, dos de corte transversal), con 2.769 pacientes, con edad promedio de 65 años y con un rango de seguimiento de dos meses a tres años.

No se evaluó formalmente la calidad metodológica de los estudios. Se evaluó la heterogeneidad y sesgo de publicación, sin presencia de alguno en los resultados..

Cuando se encontró heterogeneidad se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Se realizó un análisis de sensibilidad mediante la comparación del modelo de efectos aleatorios y de efectos fijos.

Resultados

Desenlace	Riesgo	n
Riesgo de exacerbaciones	RR: 7,57 (IC95%: 3,84-14,94; p <0,0001)	341
Número de exacerbaciones por año	MD: 0,79 (IC95% 0,22-1,36; p <0,007)	2.418
Prevalencia de RGE en pacientes con EPOC	RR: 13,06 (IC95% 3,64-46,87; p <0,001)	476

Conclusión

El RGE es un factor de riesgo de exacerbación de EPOC y su papel merece ser estudiado con más detalle.

Comentarios

Este metaanálisis aborda la importancia de reconocer el RGE como factor de riesgo para presentar exacerbaciones de la EPOC, por el hecho de aumentar la inflamación de las vías respiratorias, y aún más en aquellos pacientes en los que coexiste historia de bronquitis crónica. Sus objetivos están bien definidos en cuanto al tipo de estudios considerados para su inclusión y en cuanto a la metodología de búsqueda de los documentos primarios, la cual fue exhaustiva, con doble evaluación independiente, resultando homogéneo el resultado final (1).

El escaso reconocimiento del reflujo a la vía aérea como la entidad clínica causante de las exacerbaciones pulmonares, continúa en estudio; sin embargo, existen reportes de prevalencia de RGE de aproximadamente 27% en pacientes con EPOC, de ahí que se concluya que es una comorbilidad frecuente (2, 3).

Por lo tanto, es preciso reconocer los síntomas del RGE en todos los pacientes que presenten

EPOC ya que estarán en mayor riesgo de exacerbaciones futuras (4).

La detección del RGE en este tipo de pacientes mediante nuevas técnicas más objetivas como la determinación de pepsina en las secreciones respiratorias, podría evitar futuras hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida al prevenir estas situaciones por medio de manejo con inhibidores de la bomba de protones, como se ha reportado en un estudio (5).

Conviene realizar más estudios en pacientes con diagnóstico de EPOC, en los que compare el papel del RGE diagnosticado por métodos como la pH-metría (diagnóstico más objetivo) y no únicamente con base en síntomas referidos por el paciente, a fin de establecer estrategias para controlarlo y en consecuencia, disminuir el número de exacerbaciones de EPOC, hecho que conlleva a altos costos en atención y manejo en el servicio de urgencias.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Sakae TM, Pizzichini MM, Teixeira PJ, Silva RM, Trevisol DJ, Pizzichini E. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2013;39:259-271.
2. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax.* 2008;63:951-5.
3. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-38.
4. Jadwiga A. Wedzicha. Is gastro-oesophageal reflux associated with COPD exacerbations? *J Bras Pneumol.* 2013;39:257-258.
5. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohru T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Yamaya M. HYPERLINK “/pubmed/19515110” A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1453-7.