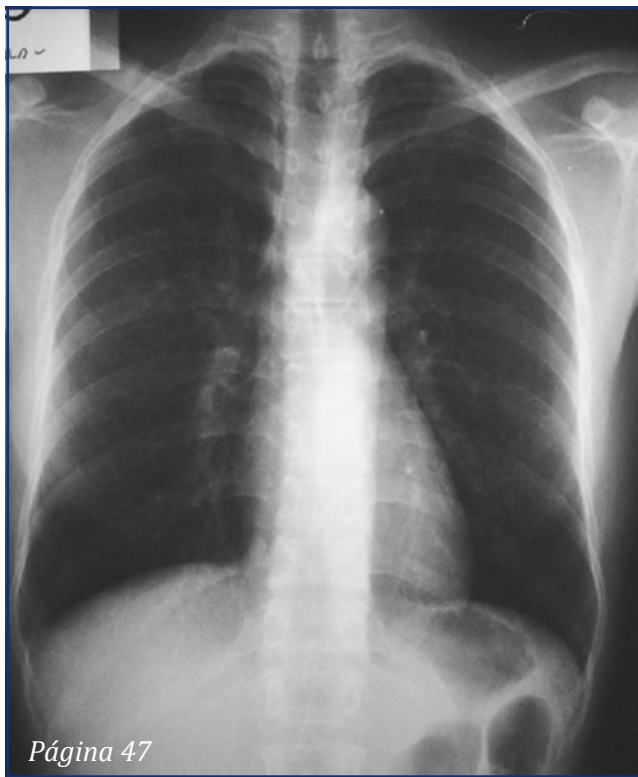


# REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA

ISSN - 0121 - 5426  
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

VOLUMEN 25 No. 1 AÑO 2013



## EN ESTA EDICIÓN:

### Editorial

Tuberculosis y SIDA, una confusa combinación.  
*Página 8*

### Artículos originales

Correlación de la escala de somnolencia de Epworth con el diagnóstico y severidad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Página 10*

### Revisión de tema

Uso de beta-bloqueadores en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Página 27*

### Presentación de casos

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin infección por VIH. *Página 33*

### Clubes de revista

Apixabán para el tratamiento de la enfermedad embólica venosa. *Página 57*

PUBLICACIÓN OFICIAL



# Neumología

VOLUMEN 25 N° 1 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: revistaneumologia@etb.net.co y 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

Darío Londoño

### EDITOR ASOCIADO

Carlos Andrés Celis Preciado

### COMITÉ EDITORIAL

Carmelo Dueñas C.  
Rubén Darío Contreras P.  
José Ezequiel Mier O.  
John Pedrozo Pupo  
Franco Eduardo Montufar

### 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

### DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Mauren Rueda Campos  
Tel.: 258 6886  
E-mail: maurenmail@yahoo.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

---

# Neumología

---

VOLUMEN 25 N° 1 AÑO 2013

---

## CONTENIDO

### EDITORIALES

- Índices de somnolencia diurna como predictores de la presencia y severidad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS): ¿funcionan? ..... 5  
*Diego Miguel Celis Mejía*
- Tuberculosis y SIDA, una confusa combinación ..... 8  
*Juan Carlos Rojas*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- Correlación de la escala de somnolencia de Epworth con el diagnóstico y severidad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) ..... 10  
*Álvaro Ruiz Morales, Patricia Hidalgo Martínez, Silvia Páez, Ana María Perilla, Camilo Alberto González*
- Tuberculosis extrapulmonar. Una perspectiva desde un hospital de tercer nivel ..... 16  
*Manuel C. Pacheco Gallego, Carlos Awad, Gerson Arias, Paulina Ojeda, Manuel A. Garay, Antonio Lara, Liliana Arias*

### REVISIÓN DE TEMA

- Uso de beta-bloqueadores en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ..... 27  
*José Alex Casallas Osorio*

### PRESENTACIÓN DE CASOS

- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin infección por VIH ..... 33  
*Jaime Andrés Alvarado, Jacqueline Pavía, Mónica Caicedo, María Ximena Chacón, Bibiana Pinzón, Margarita Baldión*
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* secundaria al uso de terapia biológica con adalimumab ..... 43  
*Fernando Vela Lozada, Darío Londoño Trujillo, Juan Carlos Rojas*
- Edema pulmonar por presión negativa secundario a parálisis bilateral de cuerdas vocales en postoperatorio de tiroidectomía total ..... 47  
*Margarita María Reyes Silva, Alirio Rodrigo Bastidas Goyes*

### GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Neumomediastino ..... 53  
*Jorge Alberto Carrillo Bayona, Arnaldo Brito Araújo, Adriana Morales Cárdenas, Ingrid Martínez, Fredy Luna*

## CONTENIDO

### CLUBES DE REVISTA

- Apixabán para el tratamiento de la enfermedad embólica venosa. ....57  
*Marietta Luz Juan Guardela, Darío Londoño Trujillo*
  - En falla cardíaca, la recuperación de la frecuencia cardíaca después de la caminata de 6 minutos es mejor indicador pronóstico que la distancia recorrida.....60  
*Gustavo Adolfo Hincapié Díaz*
  - Precisión diagnóstica del punto de corte del valor del dímero-D ajustado a la edad en pacientes mayores con sospecha de embolia venosa .....63  
*Carlos Eugenio Sánchez, Luisa González Grass*
- CARTAS AL EDITOR.....65

---

# Neumología

---

VOLUMEN 25 N° 1 AÑO 2013

---

## CONTENTS

### EDITORIALS

- Indexes of diurnal somnolence as predictors of the presence and severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: Do they work? .....5  
*Diego Miguel Celis Mejía*
- Tuberculosis and AIDS. A mixed-up combination .....8  
*Juan Carlos Rojas*

### ORIGINAL ARTICLES

- Correlation of the Epworth somnolence scale with the diagnosis and severity of the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) .....10  
*Álvaro Ruiz Morales, Patricia Hidalgo Martínez, Silvia Páez, Ana María Perilla, Camilo Alberto González*
- Extrapulmonary tuberculosis. A perspective from a third-level hospital .....16  
*Manuel C. Pacheco Gallego, Carlos Awad, Gerson Arias, Paulina Ojeda, Manuel A. Garay, Antonio Lara, Liliana Arias*

### TOPICS REVIEW

- Use of beta-blockers in patients with COPD .....27  
*José Alex Casallas Osorio*

### CASE REPORTS

- *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients .....33  
*Jaime Andrés Alvarado, Jacqueline Pavía, Mónica Caicedo, María Ximena Chacón, Bibiana Pinzón, Margarita Baldión*
- *Pneumocystis jirovecii* pneumonia secondary to biological therapy with adalimumab .....43  
*Fernando Vela Lozada, Darío Londoño Trujillo, Juan Carlos Rojas*
- Negative pressure pulmonary edema secondary to bilateral vocal cord paralysis after total thyroidectomy .....47  
*Margarita María Reyes Silva, Alirio Rodrigo Bastidas Goyes*

### RADIOLOGIC GLOSSARY

- Pneumomediastinum .....53  
*Jorge Alberto Carrillo Bayona, Arnaldo Brito Araújo, Adriana Morales Cárdenas, Ingrid Martínez, Fredy Luna*

# CONTENTS

## JOURNAL CLUBS

- Apixaban for the treatment of embolic venous diseases .....57  
*Marietta Luz Juan Guardela, Darío Londoño Trujillo*
  - In heart failure, recovery of the heart rate after the six-minute walk is a better prognostic indicator than the distance covered. ....60  
*Gustavo Adolfo Hincapié Díaz*
  - Diagnostic precision of the cut point of the value of age-adjusted D-dimer in elderly patients with suspected venous embolism .....63  
*Carlos Eugenio Sánchez, Luisa González Grass*
- LETTERS TO THE EDITOR.....65

---

## Índices de somnolencia diurna como predictores de la presencia y severidad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS): ¿funcionan?

---

El insomnio y la somnolencia diurna son dos síntomas de importante frecuencia en la consulta diaria de los pacientes que manifiestan problemas relacionados con el sueño. No es infrecuente que los médicos ante el insomnio pasen de largo este punto y tal vez se intenten mejorar la situación ordenando un medicamento inductor del sueño o algún otro fármaco que pueda ayudar a resolver esta queja, sin ahondar mucho en el tema. Cuando la queja es la somnolencia diurna, en este punto puede haber un poco más de interés y salta a la vista la posibilidad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). No obstante, pueden ocurrir otras condiciones que pudieran causar esta somnolencia diurna, como historia de sueño insuficiente, la inducida por medicamentos, la asociada a patologías como depresión, demencia u otras enfermedades neurológicas, como Parkinson o en otras formas de afecciones sistémicas (hepatopatías, hipotiroidismo) (1).

La valoración clínica de los pacientes con trastornos respiratorios asociados al sueño incluye varias posibilidades diagnósticas, siendo la más frecuente el SAHOS. La somnolencia diurna, que algunos llaman también hipersomnía o somnolencia excesiva diurna (SED), es un síntoma que se ha unido desde tiempo atrás a la presencia de SAHOS. Clásicamente esta enfermedad se caracteriza por la presencia de pausas de la respiración mientras la persona duerme, ronquidos, sequedad bucal, sensación de atoro en la garganta, somnolencia diurna, sueño no reparador, nicturia, cefalea matinal, letargia, fatigabilidad, irritabilidad, astenia y adinamia (2).

El factor de riesgo más importante descrito es la obesidad y el sobrepeso, y existen otras condiciones que aumentan el riesgo de padecer SAHOS como anomalías craneo-faciales y acromegalia, entre otras (2).

Al tratar de abordar el diagnóstico de SAHOS surgen varias preguntas: ¿cuál síntoma tiene un poder predictivo mayor para despertar la sospecha sobre la presencia de SAHOS? ¿cuál síntoma puede asociarse con la presencia de SAHOS? y, finalmente, ¿cuál síntoma pudiera tener una relación con la severidad de la enfermedad?

Aquí es importante considerar si el paciente duerme solo o acompañado; en el caso de compartir habitación, la persona con la que la comparte puede brindar información que ha sido muy útil y valorada en diferentes estudios clínicos como elementos que pueden apoyar al momento de hacer un interrogatorio y pensar en la posibilidad de SAHOS. De hecho, con bastante frecuencia los pacientes consultan porque son motivados o presionados por las personas con quienes duermen y transmiten las quejas previamente mencionadas (2).

El ronquido es el síntoma más común en el SAHOS (95%); sin embargo, tiene un bajo valor predictivo para definir la presencia de la enfermedad (3) debido a que su prevalencia en la población general es alta: entre los 41 a los 65 años es del 60% para hombres y del 40% para mujeres, hechos que lo determinan como un síntoma bastante frecuente, que no puede ser el de mayor peso en el diagnóstico, pero sí puede hacerlo sospechar durante el interrogatorio. Las pausas de la respiración, o apneas, son una condición clínica que definitivamente sugiere la posibilidad de la presencia del SAHOS, aunque no se relacionan con la severidad de la enfermedad (4).

La SED es causada con bastante frecuencia por el SAHOS, pero como se mencionó previamente hay otras condiciones que pueden ser causantes de esta queja. Para la evaluación de este síntoma se han utilizado

múltiples escalas de medición como la escala de somnolencia de Epworth, el cuestionario de Berlín, la escala de somnolencia de Stanford y la escala de somnolencia de Karolinska. La más usada es la de Epworth y además es la única validada en nuestro medio (2, 3).

Otros síntomas como la sensación de atoro en la garganta que despierta al individuo, la cefalea matinal y la nicturia son condiciones que pueden sugerir la presencia de SAHOS pero son compartidas por otras condiciones clínicas diferentes (2, 3).

Una vez discutidos algunos aspectos sobre los síntomas que pueden sugerir y asociarse al SAHOS el punto siguiente a mencionar es la forma de clasificar la severidad del mismo, que se le ha encomendado al valor numérico del índice de apnea hipopnea (IAH) en el resultado del polisomnograma, independiente de la sintomatología del paciente, como puede ser la SED (2, 3).

En este número de la Revista se publica un trabajo realizado por Ruiz y colaboradores cuyo objetivo fue valorar la correlación de la escala de somnolencia de Epworth con la presencia y severidad del SAHOS (5). No son sorprendentes los resultados de esta investigación, donde no se encontró correlación entre la severidad del IAH y la puntuación de la escala de Epworth. Es interesante mencionar que los datos se derivan de una base de datos donde la mayoría de los pacientes era obesa (56% de los estudiados) y además con un promedio de IAH mayor a 30 (severos) en obesos, comparado con uno de 11-12 en personas con índice de masa corporal menor a 25. A pesar de ser reconocido que cuanto mayor sea el índice de masa corporal en obesidad mayor será el riesgo de padecer SAHOS y de valores de IAH mayores, en este estudio no se logró encontrar correlación.

Este estudio retrospectivo utilizó una muestra bastante amplia comparada con los distintos estudios que han sido publicados en la literatura médica, que en general han valorado grupos de 150 a 200 personas (5).

De acuerdo con lo que reporta la literatura disponible, no hay una correlación entre la severidad de la somnolencia medida por la escala de Epworth y la severidad del SAHOS. Recientemente se publicó un estudio que, a diferencia del de Ruiz y colaboradores, aplicó la escala de Epworth en dos grupos: uno donde fue diligenciada por médicos especialistas en sueño y otro directamente por el paciente. Los resultados señalaron de nuevo que no hay correlación entre el puntaje del Epworth y la severidad de la enfermedad, pero en el grupo valorado por los especialistas de sueño sí mostró mejor correlación (6).

Otros autores han reportado previamente la no correlación de la escala de somnolencia de Epworth con la severidad de la enfermedad, en pacientes con patología respiratoria de vía aérea superior (7). El intentar correlacionar las variables de hipersomnia con severidad de la apnea obstructiva del sueño está fundamentado en el ánimo de poder utilizar algunos instrumentos clínicos que pudieran optimizar la selección de los pacientes con una probabilidad clínica *pretest* alta y ordenar el polisomnograma. Es importante recordar que la disponibilidad de las citas para este examen, aunque en nuestro medio ha mejorado notoriamente, puede tardar hasta seis a doce meses en otras latitudes; en este orden de ideas una variable que se pudiera medir con una buena correlación para el diagnóstico de SAHOS e incluso para conocer la severidad, optimizaría notablemente el abordaje de estos pacientes.

Se han utilizado otros tipos de cuestionario para estudiar la SED; uno de ellos es el cuestionario de Berlín (8-9), el cual ha sido diseñado para tratar de discriminar la presencia de apnea del sueño en pacientes con fibrilación auricular. En el estudio realizado por Ahmadi y colaboradores se concluyó que el uso de dicho cuestionario para determinar el riesgo de apnea del sueño no podía ser tenido en cuenta como elemento único en la predicción del riesgo (9).

Debe quedar en mente que, en general, los cuestionarios para medir la somnolencia por sí solos no logran correlacionarse en forma adecuada con la severidad del SAHOS; por el momento sigue siendo un abordaje clínico con una sumatoria de diferentes variables las que pueden acercarse a predecir la presencia de la enfermedad y, su severidad estará determinada por el valor del IAH; no obstante, a veces pueden quedar por fuera otros elementos como la presencia de comorbilidades asociadas y la severidad de otros síntomas que pudieran en algún momento tomar relevancia a la hora de tomar decisiones sobre efectuar un polisomnograma diagnóstico o adoptar una conducta terapéutica como el uso de presión positiva continua en la vía aérea.



Por tanto, pese a que la SED es un síntoma que marca la sospecha de la presencia de SAHOS, debe estar asociada a otros síntomas de la enfermedad y no necesariamente quien tiene excesiva somnolencia tiene SAHOS severo o viceversa.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ahmed I, et al. Differential diagnosis of hypersomnias. *Sleep Medicine Clinics*. 2012; 7: 191-204.
2. Jiménez A, Golpe R. Clínica del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. En: *Apneas e Hipopneas Durante el Sueño. Visión Actual*. Grupo Aula Médica Madrid España. 2001; 5: 77-97.
3. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5: 154-160.
4. Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*. 1996; 9: 117-124.
5. Ruiz Morales A, Hidalgo Martínez P, Páez S, Perilla AM, González CA. Correlación de la escala de somnolencia de Epworth con el diagnóstico y severidad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Rev Colomb Neumol*. 2013; 25: 10:15.
6. Damiani MF, et al. The Epworth Sleepiness Scale. Conventional self vs. physician administration. *Chest*. 2013; 143:1569-1575.
7. Bausmer U, Haralampos G, et al. Correlation of The Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. *Eur Arch Otorhinolaringol*. 2010; 267: 1645-1648.
8. Netzer N, Stoohs RA, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 485-491.
9. Ahmadi N, Chung SA, et al. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath*. 2008; 12: 39-45.

**Diego Miguel Celis Mejía, MD, FACP - FACCP**  
Internista, Neumólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe.  
Profesor de Medicina Interna y Fisiología  
Universidad Pontificia Bolivariana,  
Medellín, Colombia.  
Correo electrónico: dmcelis@une.net.co

## EDITORIAL

---

## Tuberculosis y SIDA, una confusa combinación

---

La tuberculosis puede considerarse como una de las enfermedades que más vidas ha cobrado a lo largo de la historia de la humanidad, pues es la responsable, en los últimos 200 años, de más de un millón de muertes. A pesar de todos los conocimientos disponibles en la actualidad, no se ha logrado su derrota, de ahí que continúe siendo la enfermedad infecciosa más importante de nuestros tiempos e infortunadamente el reflejo de las enormes diferencias socioeconómicas de la sociedad moderna (1-5).

A finales del siglo anterior fuimos testigos del resurgimiento de la tuberculosis en países en vías de desarrollo y en muchos desarrollados, en parte por la puesta en escena de la pandemia de SIDA, lo cual además de aumentar el número de casos, produjo la reaparición de otros más difíciles de diagnosticar, no solo por su variación en la presentación clínica, sino por la misma localización de la enfermedad, como se manifiesta en el estudio realizado en el Hospital Santa Clara que se publica en este número de la Revista (6). Es así como el SIDA ha hecho que la tuberculosis recobre los adjetivos de gran simuladora.

Es bien conocido que a mayor grado de inmunosupresión del paciente con SIDA, mayor probabilidad de aparición de presentaciones atípicas de la tuberculosis, lo cual incluye formas extrapulmonares e implica, en la mayor parte de los casos, más dificultades en el diagnóstico y el requerimiento de más tiempo y procedimientos invasivos, incluyendo análisis bacteriológicos de toda clase de muestras y biopsias de tejidos (1-2).

Estas formas extrapulmonares se pueden manifestar solas o asociadas a formas pulmonares de la tuberculosis en el paciente con SIDA, siendo frecuentes los compromisos de serosas como pleura, pericardio y peritoneo, con extensos compromisos ganglionares y siembras miliarenses en diferentes órganos (1-2).

Por otra parte y aumentando un poco más la magnitud del problema, una presentación clínica e histológica similar puede aparecer en pacientes con enfermedad por micobacterias no tuberculosas, que de otro lado son frecuentes en el paciente con SIDA, en especial cuando hay una inmunosupresión severa, haciendo que ya no solo sean indispensables para un adecuado diagnóstico las técnicas microbiológicas convencionales, sino el uso de nuevos métodos basados en amplificación genética que permiten hacer tipificación de la micobacteria, y que por supuesto requieren mayor infraestructura (3-5).

Es claro que la asociación de tuberculosis con SIDA empeora considerablemente el pronóstico de ambas enfermedades, y hasta hace poco más de una década cerca de la mitad de los pacientes con esta combinación morían antes de completar el tratamiento de la tuberculosis. Por fortuna esto viene cambiando, en especial con la introducción temprana de antirretrovirales, específicamente en aquellos pacientes con bajos conteos de linfocitos CD4, como lo demuestran estudios publicados en el año 2011 en el *New England Journal of Medicine*, por los investigadores del equipo CAMELIA y por los grupos de los doctores Salim y Havlir, en los cuales se comprobó que hay beneficio con disminución en la mortalidad, hecho que cambió la manera de tratar este tipo de pacientes (7, 8).

Podría resumirse que los principales problemas a los cuales se enfrenta el médico en la asociación tuberculosis-SIDA son la mayor dificultad en el diagnóstico, los cambios en el tratamiento y más reacciones adversas a medicamentos, lo cual se refleja en mayor tasa de abandonos y mayor número de interacciones medicamentosas y reacciones sistémicas como el síndrome de reconstitución inmunológica.

Puede decirse además, que la aparición del SIDA ha convertido la eliminación de la tuberculosis en un objetivo un poco más lejano, pero al mismo tiempo en un incentivo para la comunidad científica, las autoridades

sanitarias y la sociedad en general, pues conlleva ingeniar nuevos adelantos y políticas que logren sacar victoriosa a la humanidad de esta gran calamidad.

El estudio realizado en el Hospital Santa Clara, reafirma la importancia de buscar la presencia de coinfección de tuberculosis y VIH, ya que en este contexto la presentación clínica de las dos enfermedades, y específicamente para el caso de la tuberculosis, el diagnóstico requiere un alto grado de sospecha y búsqueda en órganos diferentes al pulmón, lo cual por supuesto implica mayor uso de recursos diagnósticos y nuevas tecnologías, que aún en nuestro medio no están disponibles de forma masiva (4, 5).

Por otro lado, este estudio debe servir como incentivo para quienes trabajan en los programas de tuberculosis con miras a llevar un registro adecuado de los pacientes, ya que no solo es una buena fuente de investigación, sino que además ayuda a afrontar los retos que esta cambiante y fascinante patología impone en labor diaria, con base en un mejor conocimiento de la población propia.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: Clinical Update. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 1377-86.
2. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection –related tuberculosis: Clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: S223-S30.
3. Gupta R K, Lawn S D, Bekker L-G, Caldwell J, Kaplan R, Wood R. Impact of human immunodeficiency virus and CD4 count on tuberculosis diagnosis: analysis of city-wide data from Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17: 1014–1022.
4. Cain K, McCarthy K, Heilig M, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*. 2010; 362: 707-716.
5. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn F. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013; 368: 745-55.
6. Fenner L, Gagneux S, Janssens J, Fehr J, Cavassini M, et al Tuberculosis in HIV-Negative and HIV-Infected patients in a low-incidence country: Clinical Characteristics and treatment outcomes. *PlosOne* 2012; 7: e34186.
7. Salim S, Karim A, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1492-501.
8. Blanc F, Sok T, Laureillard D, Borand L, Pharm D, Rekecewicz C, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-Infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1471-81.

**Juan Carlos Rojas, MD.**  
Internista, Neumólogo.  
Hospital Universitario San Ignacio.  
Pontificia Universidad Javeriana.  
Bogotá, Colombia.  
Correo electrónico: [rojaspuentes@gmail.com](mailto:rojaspuentes@gmail.com)

# Correlación de la escala de somnolencia de Epworth con el diagnóstico y severidad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)\*

## *Correlation of the Epworth somnolence scale with the diagnosis and severity of the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)*

Álvaro Ruiz Morales, MD, MSc<sup>(1)</sup>; Patricia Hidalgo Martínez MD, MSc<sup>(2)</sup>; Silvia Páez, MD<sup>(3)</sup>; Ana María Perilla, MD<sup>(4)</sup>; Camilo Alberto González, MD<sup>(5)</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** diferentes publicaciones han cuestionado la utilidad de la escala de Epworth de somnolencia y sugieren falta de correlación con la severidad del SAHOS dado por el índice de apnea hipopnea y con desenlaces clínicos.

**Objetivos:** determinar el índice de correlación del puntaje de la escala de Epworth y el índice de apnea hipopnea del sueño. Identificar el punto de corte mediante curva ROC para el puntaje de la escala y el índice de apnea hipopnea (IAH) del polisomnograma. Identificar qué variables de la escala se correlacionan mejor con el diagnóstico de SAHOS.

**Diseño:** estudio descriptivo de corte transversal, estudio de correlación. Determinación de puntos de corte mediante curvas ROC.

**Materiales y métodos:** se usó la base de datos de los pacientes a los que se les realizó polisomnograma basal en la Clínica de Marly desde marzo de 2005 hasta julio de 2009 y en el Hospital Universitario San Ignacio desde marzo de 2005 a febrero de 2013. Previo al procedimiento todos los pacientes fueron entrevistados por un Neumólogo especialista en sueño y se llenó una encuesta estandarizada. Mediante el programa de estadística STATA 12.0 se hallaron los datos demográficos de la población y se estudió la correlación entre IAH y el puntaje de Epworth. Igualmente, se evaluaron diferentes puntos de corte mediante la curva ROC. Se hicieron análisis parciales retirando, en un proceso secuencial, variables de la escala de Epworth para repetir los análisis, y se analizaron los diferentes grados de severidad, por separado en el IAH, para la búsqueda de correlación.

**Resultados:** se analizaron los datos de 3.093 pacientes (46,57% mujeres), con un promedio de edad de 56,52 años. El peso promedio fue de 81,9±17,6 kg con un IMC promedio de 31,91 (± 6,54) kg/m<sup>2</sup>. El 87,78% tenía IMC mayor o igual a 25. El diagnóstico de SAHOS se realizó en 2.667 pacientes (86,23%), con un IAH de 5 o más. El IAH en promedio fue de 32,76 (± 29,05). El análisis de correlación entre el puntaje de la escala de Epworth y el IAH (*Rho* de Spearman) es de 0,075 ( $p=0,0001$ ) lo cual indica que no hay correlación. La curva ROC no permitió elegir ningún punto de corte apropiado para la escala de Epworth en relación con el diagnóstico de SAHOS (área bajo la curva 0,52).

\*Trabajo premiado durante el XV Congreso Colombiano de Neumología y Cirugía de Tórax, 18-21 de abril de 2013. Medellín, Colombia.

<sup>(1)</sup> Internista, Epidemiólogo Clínico, Especialista Clínico en Hipertensión Arterial. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumóloga. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.

<sup>(3)</sup> Internista, Neumóloga. Clínica de Marly. Bogotá. Colombia.

<sup>(4)</sup> Internista. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.

<sup>(5)</sup> Internista, Nefrólogo. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.

**Correspondencia:** Patricia Hidalgo Martínez. Correo electrónico: hidalgo@javeriana.edu.co

**Recibido:** 23-04-2013. **Aceptado:** 01-05-2013.

**Conclusiones:** el resultado del estudio muestra que la escala de Epworth no tiene correlación con el IAH medido por polisomnograma. No se encontró algún punto de corte que muestre mejor sensibilidad ni especificidad. La valoración multidisciplinaria y la alta sospecha diagnóstica continúan siendo el mejor método para seleccionar los pacientes que deben ser llevados a estudio polisomnográfico.

**Palabras clave:** apnea del sueño, escala de Epworth, polisomnograma, correlación, curva ROC.

## ABSTRACT

**Introduction:** several publications have questioned the usefulness of the Epworth somnolence scale and suggest a lack of correlation with the severity of OSAHS given by the apnea-hypopnea index and with clinical outcomes.

**Objectives:** to determine the correlation index of the Epworth scale score and the sleep apnea-hypopnea index (AHI). To identify the cut point through the ROC Curve for the scale's score and the AHI of the polysomnogram. To identify which variables of the scale correlate better with the diagnosis of OSAHS.

**Design:** descriptive cross-sectional study, correlation study. Determination of cut points by ROC curves.

**Materials and methods:** the database of patients who underwent baseline polysomnograms at the Clínica de Marly over the period from March 2005 to July 2009 and at the Hospital Universitario San Ignacio from March 2005 to February 2013 was used. Before the procedure, each patient was interviewed by a pulmonologist specializing in sleep, and a standardized survey was filled out. The demographic data of the population were established with the STATA 12.0 statistical program, and the correlation between the AHI and the Epworth score was studied. Different cut points were likewise studied by the ROC curve. Partial analyses were done by withdrawing, in a sequential process, variables of the Epworth scale in order to repeat the analyses, and the different degrees of severity were analyzed, separately in the AHI, in search of correlation.

**Results:** the data of 3093 patients (46,57% women) were analyzed. Their mean age was 56,52 years. The mean weight was  $81,9 \pm 17,6$  Kg with a mean BMI of  $31,91 (\pm 6,54)$  kg/m<sup>2</sup>. 87,78% of the patients had a BMI  $\geq 25$ . OSAHS was diagnosed in 2667 patients (86,23%), with an AHI of 5 or more. The mean AHI was  $32,76 (\pm 29,05)$ . On analysis, the correlation between the Epworth scale score and the AHI (Spearman's rho) was 0,075 ( $p=0,0001$ ), which shows there is no correlation. The ROC curve did not allow to choose any adequate cut point for the Epworth scale in regard to the diagnosis of OSAHS (area under the curve 0,52).

**Conclusions:** the result of the study shows us that the Epworth scale has no correlation with the AHI measured by polysomnography. No cut point with better sensitivity or specificity was found. Multidisciplinary evaluation and high diagnostic suspicion continue to be the best method for selecting patients who should undergo polysomnographic study.

**Keywords:** sleep apnea, Epworth scale, polysomnogram, correlation, ROC curve.

*Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):10-15*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una enfermedad frecuente, que afecta a casi el 4% de los hombres y al 2% de las mujeres entre 30 a 70 años. En Latinoamérica la prevalencia aproximada es de 2,9% y está descrita una prevalencia hasta de 23,5% de los pacientes mayores de 40 años que manifiestan los tres síntomas cardinales (ronquido, somnolencia diurna y apneas presenciadas) (2). Dentro de los factores de riesgo para SAHOS están obesidad, acromegalia, circunferencia del cuello grande, anomalías craneofaciales e hipotiroidismo, entre otras (3).

### ¿Qué se conocía previamente del tema?

- El estudio original de Epworth mostró correlación entre el puntaje de la escala y la severidad del SAHOS determinada por el índice de apnea/hipopnea del polisomnograma. Trabajos posteriores no han confirmado dicha correlación.

### ¿Qué aporta el estudio?

- Con un número de pacientes muy superior al de estudios previos, el estudio confirma que no existe correlación entre el puntaje de la escala de somnolencia de Epworth y el índice de apnea/hipopnea. No existió tampoco un punto de corte de dicha escala para el diagnóstico de SAHOS.

El SAHOS se asocia con diferentes condiciones entre las que se encuentran hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, obesidad, depresión y aumento en el riesgo de accidentes de tránsito, entre otras (4).

La evaluación de esta entidad se realiza mediante un polisomnograma y se utiliza para el diagnóstico un punto de corte en el IAH de 5 o más, asociado con hipersomnia diurna (5). Este es un estudio dispendioso y costoso, por lo que es deseable contar con un método diagnóstico sencillo y económico que facilite la decisión de pedir polisomnograma a pacientes con sintomatología sugestiva de SAHOS.

Uno de los síntomas cardinales y que se correlaciona con la severidad del trastorno es la somnolencia diurna (6). El patrón de oro para medir la somnolencia es la prueba de latencia múltiple de sueño (PLMS), que, al igual que la polisomnografía, es costosa, de difícil acceso y requiere laboratorio de sueño (7). En 1991 en la unidad de sueño del Hospital de Epworth en Melbourne, Australia, se desarrolló y validó una escala en 180 pacientes, de los cuales 30, que sirvieron como controles, no tenían alteraciones en el sueño ni quejas de ronquido. La escala consta de ocho interrogantes que evalúan somnolencia diurna en situaciones de la vida diaria. Cada interrogante se califica de 0 a 3 con un rango de puntaje final entre 0 y 24, y se considera como punto de corte 10 para identificar hipersomnia. En el estudio inicial, los autores encontraron correlación entre la puntuación de

la escala con la presencia y severidad de SAHOS, así como con otras alteraciones del sueño como narcolepsia o síndrome de movimiento periódico de las piernas (8) (tabla 1).

En un estudio posterior realizado en la misma unidad de sueño donde se aplicó inicialmente la escala de Epworth, se validó la consistencia interna de la escala (8, 9). Esta escala ha sido validada en otros países como China (10), Japón (11) e Italia (12) y se utiliza frecuentemente en la búsqueda de casos de SAHOS. En Colombia fue validada en centros de sueño de Bogotá, Pereira y Cali (13). Sin embargo, diferentes publicaciones han cuestionado la utilidad de la escala y sugieren falta de correlación de la severidad del SAHOS con el índice de apnea hipopnea y con desenlaces clínicos (14-16).

La escala de Epworth fue desarrollada para diferenciar personas con somnolencia diurna de personas sanas, al medir la propensión a quedarse dormidos en ciertas circunstancias. Es claro que la somnolencia depende de la situación en la que se la mida, y parte de las críticas a la escala apuntan a que los autores no hicieron referencia a la razón para haber elegido estas situaciones (por ejemplo ir sentado en un carro) y no elegir otras situaciones con mayor probabilidad de generar somnolencia (trabajo, conferencias o clases) (17).

En un estudio previo realizado por Ruiz, Hidalgo, Amado y Medina en el Hospital Universitario San Ignacio, no se encontró una correlación entre SAHOS y

**Tabla 1. Escala de Epworth.**

Situación	0	1	2	3
Sentado leyendo				
Mirando televisión				
Sentado e inactivo en un lugar público				
Como pasajero en un carro durante una hora de marcha continua				
Acostado, descansando en la tarde				
Sentado, después de un almuerzo sin alcohol				
En un carro mientras se detiene unos minutos				
Sentado conversando con alguien				

**Resultados:**

- 0: Nunca se queda dormido.
- 1: Escasa probabilidad de quedarse dormido.
- 2: Moderada probabilidad de quedarse dormido.
- 3: Alta probabilidad de quedarse dormido.



el puntaje de la escala, así como tampoco con puntos de corte de 10 ( $r = 0,13$ ) u otro más alto de 18 ( $r = -0,096$ ). Estas fueron varias de las razones que impulsaron el desarrollo de este trabajo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Objetivos

1. Realizar una descripción demográfica y clínica de la población estudiada con polisomnograma en la clínica de Marly y el Hospital Universitario San Ignacio.
2. Determinar el índice de correlación del puntaje de la escala de Epworth y el índice de apnea hipopnea del sueño.
3. Identificar el punto de corte mediante la curva de características operativas para el receptor (ROC) para el puntaje de la escala de Epworth y el IAH del polisomnograma.
4. Identificar qué variables de la escala de Epworth se correlacionan mejor con el diagnóstico de SAHOS.

### Tipo de estudio

Estudio descriptivo de corte transversal; estudio de correlación. Determinación de puntos de corte mediante curvas ROC.

### Población

El Hospital Universitario San Ignacio y la Clínica de Marly son centros de remisión en Colombia para la realización de polisomnogramas. Se usó la base de datos de los pacientes a quienes se les realizó polisomnograma basal en la Clínica de Marly desde marzo de 2005 hasta julio de 2009 y en el Hospital Universitario San Ignacio desde marzo de 2005 a febrero de 2013.

### Procedimiento

El estudio polisomnográfico realizado en las dos instituciones incluyó: monitorización electroencefalográfica completa, electrocardiográfica, electro-oculográfica, electromiográfica, de movimiento abdominal y torácico, flujo en vía aérea y saturación de oxígeno, con todas las características de análisis y estándares indicados. Antes del procedimiento todos los pacientes fueron entrevistados por especialista en sueño y se llenó una encuesta con datos demográficos,

síntomas, signos, antecedentes, variables biométricas y escala de Epworth para el idioma español y validada en Colombia.

La selección de pacientes fue por conveniencia, incluyendo el total de aquellos a quienes se les realizó polisomnograma basal en el periodo anotado. Mediante el programa de estadística STATA 12,0 se hallaron los datos demográficos de la población y se estudió la correlación entre IAH y el puntaje de Epworth. Igualmente, se evaluaron diferentes puntos de corte mediante la curva ROC. Se hicieron análisis parciales retirando, en un proceso secuencial, variables de la escala de Epworth para repetir los análisis, y se estudiaron los diferentes grados de severidad, por separado en el IAH, para la búsqueda de correlación.

## RESULTADOS

Se obtuvieron en total 3.093 pacientes: 1.441 (46,57%) mujeres y 1.652 (53,43%) hombres entre los 13 y 91 años de edad, con un promedio de edad de 56,52 años ( $\pm 13,59$ ). La diferencia de medias de edad por sexo fue de 3,7 años mayor en mujeres, 58,5 en mujeres y 54,7 en hombres ( $p=0,0001$ ).

El peso promedio fue de 81,9 kg ( $\pm 17,6$ ) con un IMC promedio de 31,91 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 6,54$ ). El 87,78% tenía un IMC mayor o igual a 25 y el 56,45% mayor o igual a 30 (tabla 2).

La mediana en el puntaje de la escala de Epworth fue de 11 con puntajes más altos en las mujeres (mediana de 11 vs. 12). De igual forma, el puntaje de la escala de Epworth fue significativamente mayor en los pacientes obesos que en los no obesos. El índice de apnea hipopnea (IAH) en promedio fue de 32,76 ( $\pm 29,05$ ). El IAH en obesos fue significativamente mayor con una media de 30,22 ( $\pm 27,01$ ) en obesos y 13,71 ( $\pm 17,9$ ) en pacientes con IMC menor a 25, como es de esperarse.

El diagnóstico de SAHOS se realizó en 2.667 pacientes (86,23%), con un IAH de 5 o más. La distribución de severidad de SAHOS fue así:

- 426 pacientes clasificados como SAHOS leve, con IAH entre 5 y 14,9, que correspondían al 13,77% de los pacientes con SAHOS.
- 675 pacientes clasificados con SAHOS moderado, con IAH entre 15 y 29,9, correspondiente al 21,82%.
- 680 pacientes clasificados como SAHOS severo, con un IAH mayor o igual a 30, correspondiente al 42,42% de los pacientes con SAHOS (tabla 2).

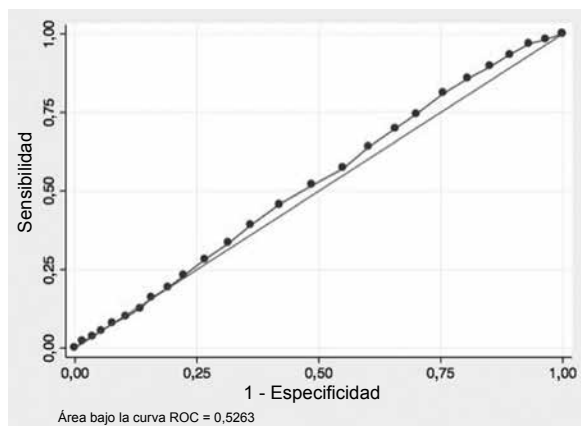
**Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos.**

n= 3.093 pacientes	Número	Porcentaje (%)
Mujeres	1.441	46,57
Hombres	1.652	53,43
Edad	56,52 (±13,59)	
Índice de masa corporal	31,91 (±6,54)	
SAHOS		
Leve	675	21,82
Moderado	680	21,99
Severo	1.312	42,42
Epworth (mediana)	11	

El análisis de correlación entre el puntaje de la escala de Epworth y el IAH (*Rho* de Spearman) fue de 0,075 ( $p=0,0001$ ), lo cual indica que no hay correlación. Al estratificar por sexo o la presencia de obesidad, tampoco se encontró correlación. La curva ROC no permitió elegir ningún punto de corte apropiado para la escala de Epworth en relación con el diagnóstico de SAHOS (área bajo la curva 0,52) (figura).

En una muestra de 723 pacientes en quienes estaba el registro completo de cada una de las preguntas de la escala de Epworth, se evaluó correlación para cada una de las preguntas de la escala de Epworth y el IAH. Al eliminar secuencialmente algunas preguntas, con menor validez aparente, se encontraron los siguientes resultados:

- Al eliminar la pregunta 6 (¿Usted se queda dormido sentado después de un almuerzo sin alcohol?), no se encontró correlación ( $r=0,0020$ ).



**Figura. Curva ROC.**

- Al eliminar la pregunta 7 (¿Usted se queda dormido sentado conversando con alguien?), no se encontró algún grado de correlación ( $-0,01$ ).
- Lo mismo sucedió al eliminar la pregunta 8 (¿Usted se queda dormido en un carro mientras se detiene unos minutos?), e incluso al eliminar las tres preguntas anteriores (6, 7 y 8) con un índice de correlación de  $-0,0063$ .

**DISCUSIÓN**

En 1991, Johns y colaboradores desarrollaron la escala de Epworth con ocho variables diferentes para la evaluación de somnolencia diurna, en un estudio que incluyó 180 pacientes, 30 controles y 150 con diferentes trastornos de sueño (SAHOS, narcolepsia e hipersomnía idiopática); sus resultados fueron positivos, con una correlación aceptable entre la escala y el IAH ( $r=0,55$ ;  $p<0,001$ ) y no encontraron correlación entre la escala de Epworth con algunas variables fisiológicas en el polisomnograma, como la saturación de oxígeno reportada durante los episodios de apnea, ( $r=0,457$ ;  $p<0,001$ ). El puntaje mayor de 16 en la escala de Epworth sólo se encontró en pacientes con narcolepsia, hipersomnía idiopática o SAHOS moderado a severo (8). En 1992, el mismo autor realizó un segundo estudio de validación interna de su escala y encontró que en pacientes sanos, evaluados con cinco meses de diferencia, no hay cambios significativos en el puntaje de la escala, contrario a lo observado en pacientes con SAHOS que recibieron tratamiento con CPAP, en quienes observó descenso en el puntaje de la escala. Se reportó una consistencia interna alta medida por alfa de Cronbach de 0,88 (18-19).

A pesar de esto, diferentes estudios realizados posteriormente en otras poblaciones no muestran estos mismos resultados. Por ejemplo, Chervin y colaboradores analizaron una serie de 237 pacientes y encontraron correlación entre la escala de Epworth con el reporte subjetivo de somnolencia del paciente, pero no con la latencia promedio de sueño en el MSLT (16). En estudios realizados en Japón y China, donde la escala se encuentra validada, se encontró buena consistencia interna, adecuada correlación negativa con el MSLT ( $-0,42$ ;  $p=0,001$ ) pero no correlación con el IAH ni con el grado de desaturación de oxígeno durante el sueño (11).

Con objetivo similar al del estudio que se publica aquí, en 2008 Rosenthal y Dolan evaluaron la sensibilidad y especificidad de la escala de Epworth en el diagnóstico de SAHOS. Con una población de 268



pacientes encontraron sensibilidad de 66% para un corte de 10, con especificidad de 31%; con un punto de corte más bajo de 8 en la escala de Epworth obtuvieron una sensibilidad de 76% y especificidad de 48%. Sin embargo, reportaron un área bajo la curva de 0,601 similar a la de 0,52 del presente estudio, lo que es congruente con nuestros resultados, que muestran las características operativas inapropiadas de la escala de Epworth en el diagnóstico de SAHOS. En ese último estudio no reportaron el índice de correlación (20).

Nuestros resultados, tal como muchos de los expuestos, evidencian que no hay ninguna correlación de la escala de Epworth en el diagnóstico y la evaluación de la severidad del SAHOS. En el estudio que se publica, la ausencia de correlación tiene mayor validez debido al tamaño de la muestra, superior a la mayoría de los estudios reportados. Sin embargo, puede asumirse como una limitación la mayor prevalencia de SAHOS en la población estudiada.

## CONCLUSIONES

A pesar de conocer que la somnolencia diurna es uno de los síntomas cardinales del SAHOS, existen otras condiciones médicas, estado emocional y situación global social que pueden estar relacionadas con este síntoma. El resultado del estudio muestra que la escala de Epworth no tiene correlación con el IAH medido por polisomnograma. En los últimos estudios se han postulado otros puntos de corte para definir somnolencia con la escala de Epworth. Sin embargo, los autores no encontraron algún punto de corte que muestre mejor sensibilidad ni especificidad. La valoración multidisciplinaria y la alta sospecha diagnóstica continúan siendo el mejor método para seleccionar los pacientes que deben ser llevados a estudio polisomnográfico.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del estudio declaran no tener conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Young T, Dempse J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993; 328:1230-5.
- 2 Bouscoulet LT, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, de Oca MM, et al. PLATINO Group. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J Clin Sleep Med*. 2008; 4: 579-85.
- 3 Ward Flemons W. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2002; 347:498-504.
- 4 Zamarron C, García Paz, V, Riveiro, A. Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic disease. Current evidence. *Eur Journal Intern Med* 2008; 19: 390-98.
- 5 Collop NA. Obstructive sleep apnea syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004; 26: 13-24.
- 6 Ohayon MM. Epidemiology of excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2006; 1: 9-16.
- 7 Mattei G. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med*. 2004; 95: 213-31.
- 8 Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-45.
- 9 Nguyen A, Baltzan MA, Small D, Wolkove N, Guillon S, Palayew M. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 170-4.
- 10 Chung KF. Use of the Epworth sleepiness scale in chinese patients with obstructive sleep apnea and normal hospital employees. *J Psychosom Res*. 2000; 49: 367-72.
- 11 Takegami M, et al. Development of a japanese version of the Epworth sleepiness scale (JESS) based on item response theory. *Sleep Med*. 2009; 10: 556-65.
- 12 Vignatelli L, Plazzi G. Italian version of the Epworth sleepiness scale: External validity. *Neurol Sci*. 2003; 23: 295-300.
- 13 Chica-Urzola C, Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J. Validating the Epworth sleepiness scale. *Rev Salud Publica*. 2007; 9: 558-67.
- 14 Kumru H, Santamaria J, Belcher R. Variability in the Epworth sleepiness scale score between the patient and the partner. *Sleep Med*. 2004; 5: 369-71.
- 15 Tachibana N, Taniguchi M Why do we continue to use Epworth sleepiness scale? *Sleep Med*. 2007; 8: 541-2.
- 16 Chervin R, Aldrich MS The Epworth sleepiness scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology*. 1999; 52: 125-31.
- 17 Miletin M, Hanly P. Measurement properties of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Medicine*. 2003; 4: 195-99.
- 18 Johns M. Reliability and Factor Analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992; 15 (4): 376-381.
- 19 Johns M. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness scale. *Chest*. 1993; 103: 30-6.
- 20 Rosenthal L, Dolan D. The Epworth Sleepiness Scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis*. 2008; 196: 429-431.

# Tuberculosis extrapulmonar

## Una perspectiva desde un hospital de tercer nivel

### *Extrapulmonary tuberculosis*

### *A perspective from a third-level hospital*

Manuel C. Pacheco Gallego, MD<sup>(1)</sup>; Carlos Awad, MD<sup>(1)</sup>; Gerson Arias, MD<sup>(2)</sup>; Paulina Ojeda, MD<sup>(3)</sup>; Manuel A. Garay, MD<sup>(1)</sup>; Antonio Lara, MD<sup>(1)</sup>; Liliana Arias, MD<sup>(4)</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** la tuberculosis sigue siendo una enfermedad de alta prevalencia y muestra, además, un aumento considerable en los pacientes VIH/SIDA; de igual manera, las formas extrapulmonares vienen tomando cada vez mayor relevancia. Se informan aproximadamente 9 millones de casos nuevos y más de 1 millón y medio de muertes cada año por tuberculosis, así mismo toma importancia cardinal el incremento en la incidencia de casos de tuberculosis extrapulmonar.

**Objetivos:** evaluar y presentar los datos de un hospital de tercer nivel en relación con tuberculosis extrapulmonar y ofrecer recomendaciones generales para su diagnóstico y tratamiento.

**Diseño, materiales y métodos:** se revisaron los registros clínicos y las bases epidemiológicas del programa de tuberculosis de los últimos 12 años de un hospital de tercer nivel de Bogotá, Colombia (Hospital Santa Clara ESE) y se hizo una revisión de la literatura en lo que respecta a la tuberculosis y su presentación extrapulmonar.

**Resultados:** en el consolidado de casos de tuberculosis extrapulmonar de la población del Hospital Santa Clara ESE de 12 años se obtuvieron 30% de casos extrapulmonares en pacientes no VIH/SIDA y 47% en pacientes con SIDA. Las formas de presentación extrapulmonar más frecuentes fueron la ganglionar, el compromiso del sistema nervioso central y la miliar.

**Conclusiones:** se encontró una importante incidencia en los casos extrapulmonares. El reto más importante en la tuberculosis extra-pulmonar radica en la sospecha clínica y en la selección del método para la confirmación diagnóstica. Estas formas son paucibacilares y de bajo contagio, pero pueden producir alta morbi-mortalidad, la misma que puede ser mayor en los pacientes con VIH/SIDA.

**Palabras clave:** tuberculosis, extrapulmonar, VIH/SIDA, *Mycobacterium*.

#### ABSTRACT

**Introduction:** the prevalence of tuberculosis (TB) continues to be high, and shows an important increase in patients with HIV/AIDS. The relevance of extrapulmonary forms of the disease has likewise become increasingly greater. Approximately 9 million new cases of tuberculosis are reported every year, with more than one and a half million deaths due to the disease during the same period of time.

**Objectives:** to evaluate and present the data of a third-level hospital with regard to extrapulmonary tuberculosis, and to give some general recommendations for its diagnosis and treatment.

**Design, Materials and Methods:** the clinical charts and the epidemiologic databases of the tuberculosis program carried

<sup>(1)</sup> Internista, Neumólogo.

<sup>(2)</sup> Internista, Infectólogo.

<sup>(3)</sup> Patóloga.

<sup>(4)</sup> Radióloga. Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Manuel Pacheco Gallego. Correo electrónico: mcpachecog@hotmail.com

**Recibido:** 12-05-2013. **Aceptado:** 23-06-2013.

out over the past 12 years at a third-level hospital of Bogotá, Colombia (Hospital Santa Clara E.S.E.) were evaluated, and a review of the literature concerning tuberculosis and its extrapulmonary presentation was carried out.

**Results:** The consolidated data of cases of extrapulmonary tuberculosis among the population of the Hospital Santa Clara E.S.E. over a 12-year period: 30% of extrapulmonary cases were found in non-HIV/AIDS-infection patients and 47% in patients with AIDS. The most common forms of extrapulmonary presentation were: of the lymph nodes, of the central nervous system, and of the miliary type.

**Conclusions:** An important incidence of extrapulmonary cases was found. The challenge with regard to extrapulmonary tuberculosis lies on clinical suspicion and on the selection of the method for diagnostic confirmation. These forms are paucibacillary and not very contagious, but can produce high morbidity and mortality rates, especially in patients with HIV/AIDS.

**Keywords:** tuberculosis, extrapulmonary, HIV/AIDS, *Mycobacterium*.

*Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):16-26*

## INTRODUCCIÓN

El *Mycobacterium tuberculosis* es una bacteria ácido-alcohol resistente, aeróbica estricta. El crecimiento en colonias presenta un aspecto rugoso y de color blanco cremoso, con diámetros de dimensiones variables. Para su crecimiento depende de la presencia de oxígeno; es sensible al calor, la luz solar y la luz ultravioleta. Como característica importante tiene un periodo de multiplicación muy lento (divisiones celulares cada 16 a 20 horas) y capacidad de entrar en estado latente, circunstancia que tiene importante repercusión clínica en formas de presentación tardía y en fenómenos de reactivación cuando existen alteraciones en la inmunidad del huésped.

Para el diagnóstico microbiológico los medios de cultivo más usados son el de Lowenstein Jensen y el de Ogawa (figura 1). Una de las más grandes dificultades para el diagnóstico radica en que utilizando estos métodos convencionales se requieren como mínimo 15 días para la identificación del microorganismo y hasta ocho semanas de incubación.

El cuadro clínico del paciente con tuberculosis dependerá del órgano afectado y el estado de inmunidad; existen síntomas y signos que son generales y se encuentran en las diferentes formas de presentación de la enfermedad, como la pérdida progresiva de peso, la fiebre prolongada de origen desconocido y la diaforesis nocturna. En el caso de la tuberculosis extrapulmonar su mayor dificultad radica en que esta presentación es paucibacilar, lo que limita aún más la posibilidad de obtener resultados en estudios básicos como baciloscopias y por lo general se requiere esperar reportes de cultivos o de patología. Ya que la concentración más baja de microorganismos que se

### ¿Qué se conocía previamente del tema?

- La tuberculosis extrapulmonar supone 10 a 20% del total de los casos de tuberculosis en inmunocompetentes, y se incrementa notablemente en inmunodeficiencia. En SIDA hasta 60% de los casos pueden estar asociados a tuberculosis extrapulmonar.

### ¿Qué aporta el estudio?

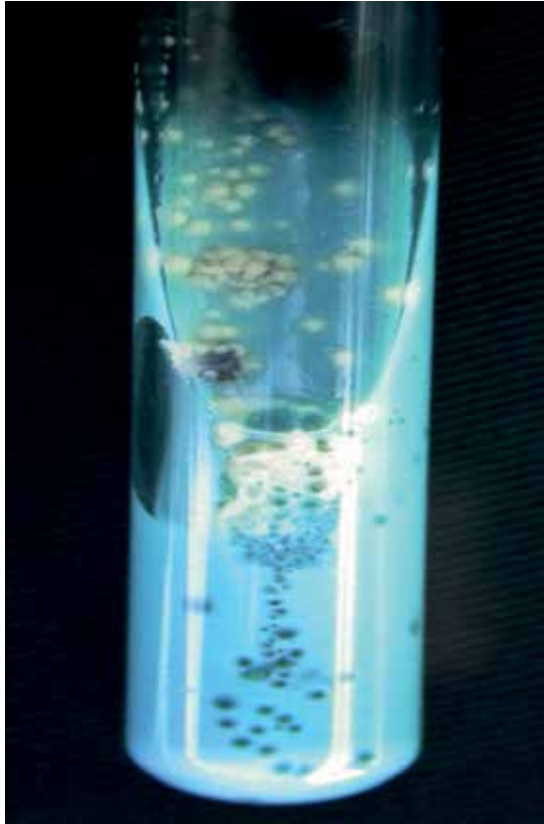
- En los últimos 12 años, en un programa de tuberculosis de un hospital de referencia en Bogotá, se registraron 30% de casos de tuberculosis extrapulmonar en pacientes no VIH/SIDA y 47% en pacientes con SIDA. Las formas de presentación extrapulmonar más frecuentes fueron la ganglionar, el compromiso del sistema nervioso central y la miliar.

puede detectar en la baciloscopia es de 10.000/mL de muestra, en realidad, sólo puede detectar tuberculosis avanzadas o multibacilares (con alta carga bacilífera).

Puede decirse que los síntomas carecen de alta especificidad y pueden ser similares a los de otras patologías infecciosas. En general el curso clínico de la enfermedad es insidioso y puede tardar varios meses en manifestarse con síntomas claros, de ahí que se requiera una alta sospecha diagnóstica y la identificación de estudios adecuados para su confirmación.

Los síntomas que se evidencian son los que se encuentran en relación con una enfermedad crónica debilitante dados por fiebre y diaforesis nocturna, pérdida de peso, anorexia, astenia y adinamia. La primoinfección también puede ser inespecífica.

Existen formas de presentación más agresivas dadas por hemoptisis con cuadros similares a neumonía donde puede haber diseminación pulmonar



**Figura 1.** Crecimiento de colonias en cultivo de Ogawa.

Fuente: Laboratorio de tuberculosis. Hospital Santa Clara.

extensa o incluso diseminación hematológica con relación a la denominada tuberculosis miliar.

La mayoría de las revisiones y estudios clínicos consideran el pulmón como el sitio de ingreso para la diseminación de la enfermedad y la generación del compromiso extrapulmonar; las vías principales identificadas son la hematológica, linfática y por contigüidad (1). Prácticamente la totalidad de la economía corporal puede ser comprometida dejando la tuberculosis como una enfermedad sistémica, más que una patología de localización exclusiva pulmonar. Las localizaciones más frecuentes incluyen: sistema nervioso central, ganglionar, pleural, genitourinaria, piel, ósea, laríngea, pericárdica y gastrointestinal.

## EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis es una de las enfermedades que acompaña al ser humano desde épocas remotas, tal como se ha confirmado con el hallazgo de lesiones tuberculosas en momias egipcias y precolombinas.

El punto más alto en la epidemia de tuberculosis se alcanzó a finales del siglo XVIII en Inglaterra, a principios del siglo XIX en Europa occidental y a finales del siglo XIX en Europa Oriental y América del Norte y del Sur (2), pero todavía es una enfermedad infecto-contagiosa de prevalencia alta e incidencia alarmante en regiones como África y Asia.

Se informan aproximadamente 9 millones de casos nuevos y más de un millón y medio de muertes cada año por tuberculosis (3). Estadísticas revelan una importante patología de presentación global y de alto impacto en la salud pública. Por ello los planes de salud de la mayoría de países tienen estrategias para reducir la prevalencia de tuberculosis; los planteamientos propuestos para las metas de salud mundial y desarrollo del milenio incluyen disminución del 50% de las muertes por tuberculosis en el 2015 (4).

La tuberculosis es una patología infecciosa de origen bacteriano y de carácter contagioso. Es causada por el *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, perteneciente al complejo *Mycobacterium*. Como ya se había mencionado, es una enfermedad que puede tener compromiso sistémico o localizado.

Es importante reconocer el impacto del VIH en la incidencia de casos de tuberculosis. En este sentido, se estimaron 4.9 millones de casos nuevos de tuberculosis en pacientes con VIH para 2004, donde las tasas más altas de coinfección se reportaron en África y el Sureste asiático. En América se aprecia una incidencia aproximada del 4%, que varía entre las diversas regiones (5).

## EPIDEMIOLOGÍA EN AMÉRICA Y COLOMBIA

La región de las Américas notificó en 2003, 227.551 casos de tuberculosis de todos los tipos, con una tasa de 26/100.000 habitantes. Para ese mismo año, Brasil notificó 83.575 casos nuevos, correspondientes a una incidencia de 47,3/ 100.000 habitantes, posicionándose como uno de los principales países en Suramérica (6).

Colombia reporta anualmente más de 11.000 casos nuevos; durante el año 2008 se notificaron 11.342 casos nuevos, para una incidencia de 25,6 casos por 100.000 habitantes, de los cuales 6.815 (60,08%) ocurrieron en hombres y 4.527 en mujeres (39,91%). En relación a la tuberculosis infantil se informaron 719 casos (6,3%) en población menor de 15 años, para una incidencia de 5,47 casos por 100.000 menores de 15 años (3).

Analizando los casos notificados entre 1993 y 2008, se hizo una agrupación de las entidades territoriales como zonas de riesgo muy alto (por encima de 41,39 casos por 100.000 habitantes), o alto riesgo (entre 30,15 y 41,39 casos por 100.000 habitantes). Las regiones más afectadas son: Orinoquía, Amazonía, Chocó, Quindío y La Guajira.

En cuanto al VIH, existen datos de 5.537 casos anuales para un 6,8% de coinfección, donde 15,6% están en relación con tuberculosis extrapulmonar (7).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Supone el 10%-20% del total de los casos de tuberculosis en inmunocompetentes, y se incrementa notablemente en inmunodeficiencia. En SIDA hasta en 60% de casos pueden estar asociados a tuberculosis extrapulmonar. Las tuberculosis extrapulmonares tienen en general baciloscopia negativa, con baja capacidad de contagio y difícil diagnóstico (8).

El compromiso por tuberculosis extrapulmonar muestra un crecimiento durante las últimas décadas, partiendo de un estimado en Asia de 1,2% en la década de los 60 y de 8% en América para la misma época, hasta llegar a cifras de 6,7% y 17% respectivamente para los 90 (9).

La tuberculosis pleural se describe como una de las formas de localización más frecuentes en el mundo y ésta le sigue la localización linfática; ambas constituyen la formas de presentación más frecuentes en pacientes jóvenes (10). El resto de posibles localizaciones de la tuberculosis extrapulmonar es menos común, aunque pueden presentarse y con mayor incidencia en pacientes portadores de VIH.

En Bogotá, el estudio de Fuentes y Villamil en el que se describió tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, reportó un total de 3.687 casos entre 2005 y 2008, 1.382 de los cuales fueron formas extrapulmonares,

lo cual corresponde al 37,5% y confirma una forma de presentación importante que obligaría al médico a incluirla dentro de los diagnósticos diferenciales cuando se enfrente a casos sospechosos (11).

En este grupo de pacientes la forma extrapulmonar tuvo mayor prevalencia en hombres entre 26 a 50 años. Las presentaciones comúnmente identificadas correspondieron a la pleural, en 14%, a la meníngea, en 11,4% (un nivel superior a lo reportado en otros estudios) y a la miliar, en 7,5%. Estos datos permiten contar con un estimado para orientar la forma de enfrentar esta patología.

## HALLAZGOS EN EL HOSPITAL SANTA CLARA

El seguimiento en el programa de tuberculosis del Hospital realiza una vigilancia a los casos pulmonares y extrapulmonares; a continuación se exponen los principales hallazgos en relación con el tópic que está en discusión.

En el período de doce años evaluado se presentaron en total 1.774 casos, de los cuales 227 correspondía a pacientes con VIH y de éstos la mayoría al género masculino (tabla 1).

En relación con la ubicación, tanto en los pacientes generales como en aquellos con SIDA la primera ubicación corresponde a la pulmonar en 70,9% y 52,9% respectivamente, pero es importante evidenciar como en el SIDA las presentaciones extrapulmonares ocupan aproximadamente un 47% frente a los pacientes no SIDA donde tiene un porcentaje menor (tabla 2).

Dentro de las formas extrapulmonares las más frecuentes identificadas en pacientes sin SIDA son: pleural, miliar, ganglionar y del sistema nervioso central. En el grupo de pacientes con SIDA hay una variación y fue más frecuente la presentación miliar, seguida por la ganglionar y la del sistema nervioso central. Dentro de la presentación en las clasificadas como otras se incluyen ósea e intestinal que también

**Tabla 1.** Programa de tuberculosis - Hospital Santa Clara.

Sexo	Total casos tuberculosis		Total casos tuberculosis - SIDA		Porcentaje casos SIDA/ tuberculosis
	No.	%	No.	%	
Masculino	1.145	64,5	192	84,6	16,8
Femenino	629	35,5	35	15,4	5,6
Total	1.774	100	227	100	



**Tabla 2.** Programa de tuberculosis - Hospital Santa Clara.

Localización	Total casos tuberculosis		Total casos tuberculosis - SIDA		Porcentaje casos SIDA/ tuberculosis
	No.	%	No.	%	
Pulmonar	1.258	70,9	120	52,9	9,5
Miliar	109	6,1	34	15,0	31,2
Pleural	191	10,8	12	5,3	6,3
Ganglionar	69	3,9	25	11,0	36,2
Meningocerebral	68	3,8	24	10,6	35,3
Otras	79	4,5	12	5,3	15,2
TOTAL	1.774	100,0	227	100	12,8

se han identificado en el seguimiento del grupo de tuberculosis del hospital (figuras 2 a 5).

En lo concerniente al éxito de la terapia, debido a las características sociodemográficas de los pacientes incluidos, las tasas de abandono fueron del 14,4%, y se hallaron cifras considerables de mortalidad del 16% en casos sin SIDA. Sin embargo, llama la atención cómo en pacientes con SIDA la mortalidad puede llegar hasta el 42,3%, situación que hace imprescindible incluir dentro de las posibilidades diagnósticas de estos pacientes la existencia de tuberculosis y recordar que las formas extrapulmonares en SIDA en este análisis, alcanzaron en cifras estadísticas de hasta el 47%.

Con base en lo descrito se hace una revisión de las generalidades de las tres formas más frecuentemente encontradas en el Hospital Santa Clara y luego se dan recomendaciones precisas sobre el tratamiento y la utilidad de nuevos métodos diagnósticos.

**TUBERCULOSIS GANGLIONAR**

*M. tuberculosis* tiene la capacidad de diseminarse por vía linfática, lo que favorece esta presentación; es considerada, además, la forma por la cual se da el compromiso ganglionar. Yew sugiere que la vía predominante de propagación del bacilo proviene del drenaje del parénquima pulmonar por los linfáticos del



**Figura 2.** Segmento de intestino delgado que muestra úlceras de fondo hemorrágico por tuberculosis.

Fuente: Hospital Santa Clara, Departamento de Patología.



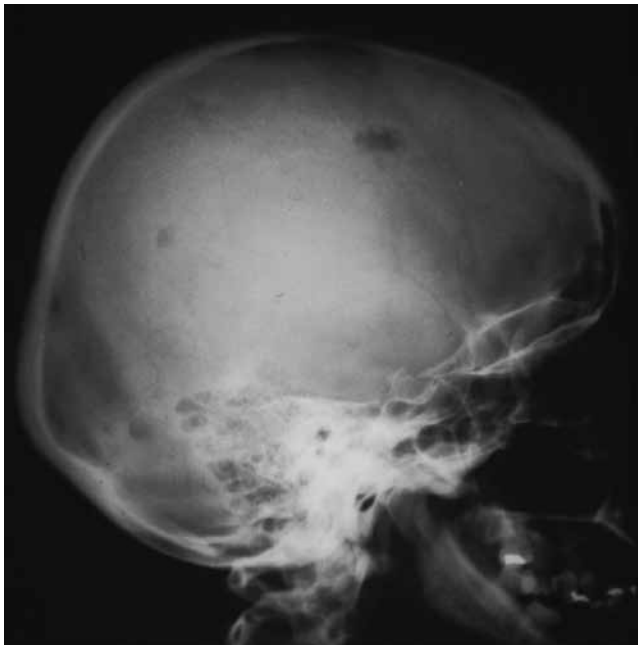
**Figura 3.** Segmento de colon que muestra úlcera de fondo necrótico con retracción de la pared por tuberculosis.

Fuente: Hospital Santa Clara, Departamento de Patología.



**Figura 4.** Secuencias axiales sopesadas en T2. Múltiples lesiones supra e infratentoriales con centro hipointenso y halo hiperintenso. Efecto de masa y edema perilesional.

Fuente: Hospital Santa Clara, Departamento de Patología.



**Figura 5.** Lesiones líticas en cráneo. En un paciente con tuberculosis ósea.

Fuente: Hospital Santa Clara, Departamento de Patología.

pulmón derecho y el lóbulo inferior del pulmón izquierdo que van hacia a los ganglios linfáticos supraclaviculares derechos y luego a la cadena cervical. Los hallazgos en las radiografías de tórax mostraron que el 41,4% de los pacientes con linfadenitis tuberculosa tenían evidencia de tuberculosis pulmonar, y el 22,5% de ellos tenían enfermedad activa con base en las pruebas radiográficas (12).

Como lo menciona Handa en su revisión, en esta presentación ocurrió un incremento desde la década de los 80 probablemente en relación con el aumento en los casos de SIDA, siendo más común en grupos de pacientes jóvenes de sexo masculino (hallazgo que también se ha comprobado en el Hospital Santa Clara), en contraposición con otras regiones del mundo, como India, donde se ha visto que las mujeres son las más afectadas (13).

El compromiso puede darse en cadenas ganglionares periféricas (escrófula), y otro grupo que afecta principalmente cadenas ganglionares internas. El compromiso periférico compromete básicamente adenopatías de cabeza y cuello (figura 6), por lo que debe incluirse la tuberculosis dentro de la evaluación diagnóstica de estos pacientes. Son menos frecuentes los compromisos de la cadena ganglionar inguinal, si bien en pacientes con SIDA estas localizaciones pueden variar.

Usualmente se observan adenopatías de crecimiento lento, en algunos casos asintomáticas y en algún momento de la evolución se pueden observar síntomas sistémicos con fiebre, pérdida de peso, fatiga y diaforesis nocturna ocasional. Los pacientes VIH positivos suelen ser más sintomáticos. Como se mencionó, es importante recordar que viene dándose un aumento de los casos producidos por micobacterias no tuberculosas tanto en la población general como en los pacientes con SIDA, siendo frecuente el compromiso por *M. avium* y en menor proporción por *M. scrofulaceum* (14), donde el triángulo yugular posterior o los ganglios linfáticos supraclaviculares resultan ser los sitios más afectados (15).

El compromiso ganglionar interno puede llegar a producir grandes masas en el mediastino, que en algunos casos pueden comprimir e incluso perforar el árbol traqueobronquial. Está cada vez más rara, guarda relación con la mayor disponibilidad de tratamiento efectivo. El siguiente grupo de localización corresponde a las cadenas ganglionares abdominales, donde la presentación es variada y no existe



**Figura 6.** Adenopatía cervical en un caso de tuberculosis ganglionar.

Fuente: Departamento de Patología, Hospital Santa Clara.

uniformidad en relación con el tamaño de las lesiones ni con las características patognomónicas de la enfermedad (figura 7).

Para el diagnóstico adecuado, además de una importante sospecha clínica, es fundamental el estudio anatomopatológico. Los métodos diagnósticos recomendados incluyen citología por aspiración con aguja fina, biopsia por tru-cut y biopsia excisional. Teniendo en cuenta que se requieren muestras para estudio patológico y cultivo, se recomienda tomar la mejor cantidad de tejido con el objetivo de favorecer la posibilidad de un diagnóstico acertado.

**TUBERCULOSIS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Las formas de aparición son variadas e incluyen dos grupos: compromiso intracraneal que a su vez incluye:

- Meningitis tuberculosa.
- Encefalitis tuberculosa.



**Figura 7.** Ganglio mesentérico, aumentado de tamaño con extensa necrosis caseosa al corte.

- Vasculopatía tuberculosa.
- Tuberculoma.
- Absceso tuberculoso.

Así mismo, existe un grupo de pacientes con compromiso extracraneal donde puede desarrollarse tuberculoma no óseo y meningitis espinal, y en algunos casos paraplejía con o sin asociación a mal de Pott (16).

Los principales factores de riesgo para desarrollar tuberculosis del sistema nervioso central son la coinfección con VIH, la malnutrición, la historia de neoplasias y el uso de agentes inmunosupresores (17).

Desde el punto de vista clínico se ha clasificado en tres grupos (18):

1. Alerta y orientado sin déficit focal.
2. Pacientes con escala de Glasgow de 11 a 14, ó 15 si hay déficit neurológico focal.



### 3. Escala de Glasgow menor o igual a 10 con o sin déficit neurológico focal.

Los síntomas más descritos incluyen cefalea, vómito, alteración del sensorio y, en ocasiones, déficit neurológico focal. El estudio del líquido cefalorraquídeo es fundamental para el diagnóstico; en general presenta pleocitosis con predominio linfocitario, de mayor sensibilidad cuando supera el 60%. También se encuentra hiperproteinorraquia con cifras superiores a 100 mg/dL, con disminución de la glicemia en el LCR y estudios negativos para otras patologías que pueden comprometer el sistema nervioso central, incluida la citología para neoplasias (19). La duración de los síntomas también es importante; en general, las agudas de menos de seis días no son frecuentes y la mayoría corresponde a casos sub-agudos.

Los hallazgos imaginológicos más comunes incluyen: realce meníngeo basal, hidrocefalia, tuberculoma e hiperdensidad basal pre-contraste.

Se han diseñado diversas escalas de clasificación para orientar al diagnóstico definiéndola como: definitiva, en relación con la confirmación microbiológica que puede ser por baciloscopia, PCR, cultivos o hallazgos anatomopatológicos, probable, posible y meningitis no tuberculosa dependiendo de los hallazgos obtenidos en la evaluación clínica, el LCR, las imágenes del sistema nervioso central, la presencia de tuberculosis pulmonar, cambios radiográficos del tórax sugestivos de tuberculosis y la exclusión de otros diagnósticos.

Es importante recordar que la parálisis de pares craneales se produce en el 20% al 30% de los casos y puede ser la manifestación inicial; el sexto par craneal es más afectado. La pérdida de visión debido a la afectación del nervio óptico puede ocasionalmente ser una condición dominante (20).

La utilidad de métodos diagnósticos alternativos en el estudio del LCR incluye básicamente dos elementos en la mayoría de las revisiones, PCR y ADA. Un meta-análisis publicado en Lancet en relación con el uso de PCR, método de amplificación de ácidos nucleicos (NAA) para el diagnóstico de tuberculosis meningea (TBM) mostró baja sensibilidad, de aproximadamente 56%, pero especificidad de 98%, si se tiene en cuenta que la rentabilidad aumenta con grandes volúmenes de LCR (21).

En relación con ADA, esta es una enzima del metabolismo de purinas, que desamina adenosina para la conversión a inosina. La presencia de ADA está asociada a proliferación linfocítica y se considera como un marcador de inmunidad celular.

Se han realizado varios estudios para evaluar la utilidad de ADA en el líquido cefalorraquídeo (CSF) para mejorar diagnóstico de TBM. Las sensibilidades y especificidades varían desde 44% hasta 100% y de 71% a 100%, respectivamente. Algunos trabajos mostraron diferenciación estadísticamente significativa para distinguirla de la meningitis bacteriana. Puede ser una estrategia útil sobre todo con puntos de corte elevados (22). Es importante recordar que el punto de corte a tener en cuenta actualmente es de 9 UI/L y que en pacientes con VIH esta aproximación puede variar debido a la frecuente coinfección con otros gérmenes que pueden afectar la prueba.

## TUBERCULOSIS MILIAR

Tuberculosis miliar es reconocida como una forma potencialmente letal de la tuberculosis en relación con la diseminación masiva del bacilo. Se evidencia además un incremento en su presentación en asociación con el aumento de los casos de SIDA y el aumento en la utilización de fármacos inmunosupresores.

En esta forma de la enfermedad las presentaciones atípicas son frecuentes y el diagnóstico diferencial es amplio. Es frecuente la presentación grave con casos que llegan hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda. El aislamiento de *M. tuberculosis* a partir de fluidos corporales, esputo, o los especímenes de biopsias, examen aplicación de métodos moleculares tales como PCR, son requeridos para la confirmación del diagnóstico (23).

Los factores de riesgo asociados incluyen SIDA, malnutrición, alcoholismo, diabetes, falla renal crónica, pacientes trasplantados, portadores de enfermedad del colágeno, presencia de silicosis y uso de medicamentos inmunosupresores (24).

La presentación clínica es variada e incluye síntomas generales y específicos en relación con los órganos más comprometidos; de manera universal, se considera tuberculosis diseminada cuando se comprometen más de dos órganos. Lo más frecuente es la presencia de fiebre de varias semanas

de duración, anorexia, pérdida de peso, astenia, adinamia y tos predominantemente seca. Especialmente entre las personas mayores y las severamente inmunodeprimidas se presenta emaciación progresiva.

Con la disponibilidad de la tomografía computarizada de alta resolución el diagnóstico se puede orientar con mayor facilidad; en ésta se evidencia un patrón micronodular difuso.

En un estudio previo del Hospital Santa Clara en el que se evaluaron las necropsias de pacientes con SIDA y tuberculosis, la asociación con tuberculosis miliar mostró que el compromiso principal era hepático y comprometía al 100% de los pacientes, al igual que al bazo, seguido por el compromiso pulmonar en el 80% de los casos y el de la médula ósea en el 70%; los órganos menos comprometidos fueron el sistema nervioso central y la pleura con 30%.

### **UTILIDAD DEL XPERT MTB/RIF EN TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR**

Como se ha descrito, la oportunidad de obtener un diagnóstico rápido de la tuberculosis es fundamental con miras a lograr curar la enfermedad en el paciente y limitar su propagación. En relación a las formas extrapulmonares, si bien son de bajo contagio tienden a ser más agresivas o a generar mayores secuelas que pueden limitar de manera significativa la calidad de vida. Los métodos actuales de diagnóstico para la tuberculosis extrapulmonar requieren, en su gran mayoría, cultivos que pueden tardar entre 6 a 8 semanas para una adecuada identificación, ya que como se indicó antes estas presentaciones son paucibacilares. Debido a lo anterior se presenta evidencia con técnicas rápidas de diagnóstico, tal vez dentro de las más accesibles en Colombia en un futuro no muy lejano el Xpert MTB/RIF. Así pues se expondrán algunas consideraciones al respecto.

Esta técnica consiste en una prueba automatizada molecular para *Mycobacterium tuberculosis* que tiene la capacidad de identificar la resistencia a la rifampicina (R). Utiliza PCR en tiempo real para amplificar una secuencia del gen rpoB. Ha mostrado sensibilidad y especificidad del 95% en el diagnóstico de formas pulmonares (25).

Fue aprobada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de tuberculosis en países de baja y media prevalencia (26).

En el estudio evaluado por Russo y Piersimoni se revisó su utilidad en muestras diferentes a esputo en un publicación de 2013, donde se probó la técnica con líquido pleural, pus, biopsias de tejido obtenidas por BACAF, aspirado gástrico, orina y líquido pericárdico y peritoneal, comparados contra cultivos.

Se evaluaron 268 muestras de tuberculosis extrapulmonar en una gama de sitios anatómicos identificando una sensibilidad de 81,3%; 95% IC: 76,2-85,8 y los datos de 1.206 muestras en las que se excluyó la tuberculosis extrapulmonar (especificidad: 99,8%, 95% IC: 99,4 a 100) (10).

De igual manera en otro estudio de Clemente y Palacios llevado a cabo en España, se evaluaron muestras extrapulmonares en las que se halló sensibilidad global Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de tuberculosis de un 73,6%, especificidad del 99,9%, VPP 96,3% y VPN de 98,7%. La prueba identifica correctamente el 98,7% de las muestras extrapulmonares (27).

Lo descrito evidencia el papel preponderante que desempeñará esta prueba en el diagnóstico rápido no sólo de tuberculosis pulmonar sino extrapulmonar, con muestras de diferentes tejidos.

### **TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES GENERALES**

Básicamente puede mencionarse que el tratamiento de las formas extrapulmonares sigue los mismos principios que los de la tuberculosis pulmonar; las diferencias principales radican en la duración y la utilidad de los esteroides.

En la mayoría de las localizaciones de tuberculosis extrapulmonar son formas con escaso número de bacilos, que dificultan la selección de los mutantes resistentes naturales, de tal manera que pareciera no necesario prolongar el tratamiento; sin embargo, persiste la controversia en las formas meníngeas, osteoarticular y ganglionar (28).

Acerca de la penetración de los fármacos antituberculosos al sistema nervioso central es claro que es del 100% para isoniazida (H), pirazinamida (Z) y etionamida (E), siendo menor para rifampicina (R) que se estima en 57%. De igual forma, teniendo en cuenta la cantidad de este medicamento que viaja no unido a proteínas, su penetración es útil en LCR (29).

La publicación con las recomendaciones del Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la Asociación Americana del Tórax (ATS) y la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda extender la terapia de 6 a 9 meses en las formas de compromiso osteoarticular y de 9 a 12 meses en el compromiso del sistema nervioso central, a fin de disminuir la posibilidad de recaídas, aunque por lo comentado previamente se esperaba que no fueran frecuentes. Con relación al uso de esteroides, la evidencia reportada recomienda su uso solo en formas de tuberculosis pericárdica y del sistema nervioso central (30).

Es importante recordar que hay un aumento de los casos producidos por micobacterias no tuberculosas tanto en la población general como en los pacientes con SIDA, siendo frecuente el compromiso por *M. avium* y, en menor proporción, por *M. scrofulaceum* (14).

## CONCLUSIONES

El reto en la tuberculosis extra-pulmonar radica en la sospecha clínica y en la selección del método para la confirmación diagnóstica. Estas formas son paucibacilares y de bajo contagio pero pueden producir alta morbi-mortalidad, más aun en pacientes con VIH/SIDA, en quienes su presentación es más frecuente y agresiva. En general, requiere mayores estudios invasivos ya que las baciloscopias no son diagnósticas en la mayoría de veces. Además, teniendo en cuenta que se requiere un diagnóstico ágil, las nuevas técnicas rápidas empiezan a ganar protagonismo en este diagnóstico. Las bases del tratamiento son similares a las de la forma pulmonar, con variaciones en su duración y en el uso de esteroides asociados, que se recomiendan en la forma pericárdica y en el compromiso del sistema nervioso central.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del estudio declaran no tener conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elder NC. Extrapulmonary tuberculosis. A review. Arch Fam Med. 1992; 1: 91-98.
2. Carvalho F. de M. Predicción de la tuberculosis. BMC Public Health. 2006; 6: 43-43.

3. Plan estratégico Colombia libre de tuberculosis 2010-2015. Ministerio de Protección Social. Disponible en: [http://www.paho.org/col/index.php?option=com\\_content&view=article&id=431:plan-estrategico-colombia-libre-de-tuberculosis-2010-2015&catid=686&Itemid=361](http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=431:plan-estrategico-colombia-libre-de-tuberculosis-2010-2015&catid=686&Itemid=361).
4. Ayles KH. How can we reduce TB deaths? Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11: 827.
5. Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis and management. Indian J Med Res. 2005; 121: 550-67.
6. Vendramini S, Villa T, Santos M, Gazetta C. Current epidemiological aspects of tuberculosis and the impact of the DOTS strategy in disease control. Rev Latino-Am Enfermagem. 2007; 15: 171-173.
7. Castiblanco CA, Ribón W. Coinfección de tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA: un análisis según las fuentes de información en Colombia. Infectio. 2006; 10: 232-242.
8. Caminero JA, Rodríguez de Castro F, González A, Fernández JM, Juliá G, Cabrera P. Tuberculosis. 2011; 26: 23-27.
9. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. World Health Organization Global Surveillance and Monitoring Project. J Am Med Assoc. 1999; 282: 677-86.
10. Caminero JA, Rodríguez de Castro F, González A, Fernández JM, Juliá G, Cabrera P. Tuberculosis. 2011; 26: 45-66.
11. Fuentes J, Villamil N. Factores asociados a tuberculosis extrapulmonar en Bogotá D.C.. Trabajo de Tesis para optar al título de Especialista en Epidemiología. Bogotá: Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; 2005-2008.
12. Yew WW, Lee J. Pathogenesis of cervical tuberculous lymphadenitis: pathways to apical localization. Tuber Lung Dis. 1995; 76: 275-276.
13. Handa U, Mundi I, Mohan S. Review article on tuberculous lymphadenitis. J Infect Dev Ctries. 2012; 6: 6-12.
14. Caminero JA, Rodríguez de Castro F, González A, Fernández JM, Juliá G, Cabrera P. Tuberculosis. 2011; 26: 28-44.
15. Kumar A. Lymph node tuberculosis. In: Sharma SK, Mohan A. (eds). Tuberculosis. 2nd. ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2009. p. 397-409.
16. Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. Afr Health Sci. 2011; 11: 116-27.
17. Phipers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. Int J Tuberc Lung Dis. 2006; 10: 99-103.
18. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. Lancet Neurol. 2005; 4: 160-70.
19. Ahuja GK, Mohan KK, Prasad K, Behari M. Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. Tuberc Lung Dis. 1994; 75: 149-52.
20. Berger JR. Tuberculous meningitis. Curr Opin Neurol. 1994; 7: 191-200.
21. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tu-

- berculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 633-43.
22. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 243-61.
23. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK, Alladi M. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 415-30.
24. Hussain SF, Irfan M, Abbasi M, et al. Clinical characteristics of 110 miliary tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 493-99.
25. Theron G, Peter J, van Zyl-Smit R, Mishra H, Streicher E, Murray S, Dawson R, et al. Xpert MTB/RIF versus sputum smear microscopy: microscopy needs a level playing field. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 132-140.
26. Lawn, SD, Zumla, AI. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert® MTB/RIF assay. *Expert Rev. Anti Infect Ther.* 2012; 10: 631-635.
27. Clemente MG. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: A4717.
28. Caminero J A, Rodríguez de Castro F, González A, Fernández J M, Juliá G, Cabrera P. Tuberculosis. 2011; 26: 66-72.
29. Lasso BM. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infectol.* 2011; 28: 238-247.
30. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *MMWR.* 2003; 52: 1-88.

# Uso de beta-bloqueadores en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## *Use of beta-blockers in patients with COPD*

José Alex Casallas Osorio<sup>(1)</sup>

---

### RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un síndrome sistémico con múltiples fenotipos, en el que la enfermedad cardiovascular contribuye significativamente a la morbilidad y la mortalidad por su causa. El tabaquismo, la clase socioeconómica baja y un estilo de vida sedentario contribuyen a la historia natural de cada una de estas condiciones. La mayoría de las enfermedades cardiovasculares requieren tratamiento con beta-bloqueadores, que tradicionalmente se han contraindicado en los pacientes con EPOC; sin embargo el uso de estos fármacos se asocia a beneficios y mejores resultados en pacientes con enfermedades cardiovasculares, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Palabras clave:** receptores adrenérgicos, beta-bloqueadores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla cardíaca.

### ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a systemic syndrome with multiple phenotypes. Cardiovascular disease contributes significantly to the morbidity and mortality of COPD. Tobacco use, low socioeconomic class, and sedentary lifestyle contribute to the natural history of each of these conditions. Most cardiovascular diseases require treatment with beta-blockers. Traditionally, beta-blockers have been contraindicated in patients with COPD. However, the use of these drugs is associated with benefits and better results in patients with cardiovascular diseases, hypertension, heart failure, coronary disease, and COPD.

**Keywords:** adrenergic receptors, beta-blockers, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure.

*Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):27-32*

---

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y se espera que en los siguientes años aumente aún más y pase a ser la tercera causa de muerte en el 2020, después de la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular (1). Es la tercera causa

de muerte en los Estados Unidos, con más de 120.000 personas cada año (2). Los estudios en Latinoamérica indican una prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en individuos mayores de 40 años de 8,9% a 14,5% (3, 4). En Colombia demanda altos recursos de atención ambulatoria y hospitalaria con alta carga e impacto socioeconómico (5). Es una enfermedad heterogénea y se ha intentado identificar subgrupos (fenotipos)

---

<sup>(1)</sup> Residente Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia.

**Correspondencia:** José Alex Casallas Osorio. Correo electrónico: jacasallaso@unal.edu.co

**Recibido:** 15-05-13. **Aceptado:** 14-06-13.



que permitan reconocer las diferencias entre individuos con EPOC y enfocar el manejo. Existen tres fenotipos que se asocian con factores pronósticos y diferente respuesta a los tratamientos: agudizador, mixto enfermedad pulmonar obstructiva crónica-asma y enfisema-hiperinflado (6-8).

Así, pues, ¿es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica un factor de riesgo cardiovascular o es parte del espectro de la enfermedad cardiovascular? La respuesta a esta pregunta se deja a consideración del lector de acuerdo con los aspectos que se plantean a continuación.

En la enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, enfermedad arterial oclusiva periférica y ataque cerebrovascular) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica existen algunos factores en común:

- Tienen al tabaquismo como factor de riesgo habitual (9), por tanto estos dos trastornos coexisten frecuentemente y pueden ser factores de riesgo interdependientes (10-12). Los otros factores de riesgo son el sedentarismo, el bajo nivel socioeconómico y la mayor incidencia de hipertensión y diabetes en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (13).
- Se han propuesto otros factores que enlazan la enfermedad coronaria y la EPOC, como el estado inflamatorio generalizado, el estrés oxidativo, el estrés fisiológico, las alteraciones de la pared vascular, el envejecimiento acelerado y el desequilibrio proteasa/antiproteasa (13). La elucidación de estos mecanismos puede proporcionar nuevas dianas para el tratamiento.
- Las manifestaciones clínicas de ambas patologías son similares: disnea de esfuerzo, fatiga y reducción en la tolerancia al ejercicio (14).
- La incidencia, morbilidad y mortalidad de ambos aumentan con la edad (1, 15-17). La edad promedio está en crecimiento como resultado de contar con mejores tratamientos para ambas patologías.
- Se sabe que la EPOC es una enfermedad inflamatoria crónica con manifestaciones extrapulmonares significativas (18) y que, además, en la enfermedad cardiovascular la inflamación crónica desempeña un rol importante (19).
- En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada (GOLD 1 y GOLD 2), la principal causa de morbilidad y mortalidad es la enfermedad cardiovascular. Cabe anotar también que en los estadios severos y muy severos (GOLD 3 y GOLD 4) la causa más frecuente de muerte es de origen respiratorio, seguida de la cardiovascular (14).
- En estudios por necropsia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que fallecieron en las primeras 24 horas al ingreso, la falla cardíaca representó el 37% de todas las muertes, seguido por neumonía con 28% y eventos tromboembólicos con 21%. Sólo el 14% de las muertes podría atribuirse principalmente a la insuficiencia respiratoria secundaria a la EPOC (20).
- Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen dos a tres veces más riesgo de hospitalización por afecciones cardiovasculares (incluyendo la enfermedad cardíaca isquémica, ictus e insuficiencia cardíaca) en comparación con aquellos sin EPOC (14).
- La enfermedad coronaria es una indicación absoluta para el uso de beta-bloqueadores (15, 16, 21, 22), pero en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica este tipo de antagonismo se consideraba contraindicado.
- Se ha probado que los beta-bloqueadores no sólo mejoran la morbilidad y mortalidad en enfermedad cardiovascular sino que además lo podrían hacer en la EPOC (16, 23-27).

## **BETA-BLOQUEADORES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Los factores de riesgo modificables más importantes en enfermedad cardiovascular son el tabaquismo, la dislipidemia, la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad (29). El número y tipo de fármacos antihipertensivos ha aumentado dramáticamente de 28 en 1972 a más de 125 agentes en la actualidad. Los beta-bloqueadores han estado disponibles para el tratamiento de la hipertensión desde la década de 1960 (tabla 1). Sin embargo, ha habido resistencia al uso de estos fármacos en pacientes con diabetes e insuficiencia renal debido a los efectos secundarios metabólicos. Los beta-bloqueadores más recientes con efectos vasodilatadores (carvedilol y nebivolol) han demostrado su eficacia y tolerabilidad en pacientes con hipertensión y parecen tener menos efectos adversos. El carvedilol produce vasodilatación por bloqueo alfa y el nebivolol a través de mecanismos mediados por el óxido nítrico (30). La evidencia proveniente de ensayos clínicos hasta la fecha lleva a concluir que los beta-bloqueadores tienen indicación en infarto del miocardio y falla cardíaca con disfunción ventricular izquierda. Sus beneficios incluyen la reducción de la isquemia miocárdica, la reversión de los efectos neurohormonales del sistema nervioso simpático, propiedades antiarrítmicas, efectos sobre la remodelación cardíaca y aumento de la supervivencia (17, 31). Existe controversia en cuanto a la selección óptima de un beta-bloqueador, dada la selectividad para los receptores adrenérgicos y sus efectos sobre la circulación periférica.

**Tabla 1.** Características farmacológicas de varios beta-bloqueadores (28).

Fármaco	Bloqueo Selectivo	Simpático-mimético	Solubilidad lípidos	Eliminación	Cambios farmacocinéticos
Acebutolol *	$\beta_1$	Si	Baja	Renal	↑ concentración plasma ↑ (t <sub>1/2</sub> )
Atenolol *	$\beta_1$	No	Baja	Renal	↓ depuración, ↑ t <sub>1/2</sub>
Bisoprolol *	$\beta_1$	No	Baja	Renal/hepática	No cambios
Metoprolol *	$\beta_1$	No	Moderada	Hepática	No cambios
Nebivolol *	$\beta_1$	No	Baja	Renal/hepática	↓ depuración
Carvedilol	$\beta_1 + \beta_2, \alpha_1$	No	Moderada	Hepática	↑ AUC, ↓ depuración
Labetalol	$\beta_1 + \beta_2, \alpha_1$	Si (débil)	Moderada	Hepática	↓ depuración, ↑ t <sub>1/2</sub>
Propranolol	$\beta_1 + \beta_2$	No	Alta	Hepática	↑ concentración plasma
Sotalol	$\beta_1 + \beta_2$	No	Baja	Renal	↑ concentración plasma ↑ t <sub>1/2</sub>
Nadolol	$\beta_1 + \beta_2$	No	Baja	Renal	↓ depuración
Pindolol	$\beta_1 + \beta_2$	Si	Moderada	Renal	↑ AUC, ↑ t <sub>1/2</sub>

\* Beta-bloqueador cardioselectivo.

t<sub>1/2</sub>: vida media

AUC: área bajo la curva

Varios estudios disponibles tienen muestras pequeñas y corta duración del seguimiento, lo cual limita sus conclusiones. Otros pocos han tratado de responder algunas preguntas cruciales como la tolerabilidad a los beta-bloqueadores en la insuficiencia cardíaca y la superioridad de un beta-bloqueador dado sobre otro en la prevención de eventos relevantes. Solo un estudio sugiere que el carvedilol aporta un mayor beneficio en supervivencia que el metoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV) tratados con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). El carvedilol incrementa la supervivencia una mediana de 1,4 años (IC95%: 0,5-2,3) respecto al metoprolol. Este resultado favorable para carvedilol puede atribuirse al bloqueo de los receptores beta 1, beta 2 y alfa-adrenérgicos, al mayor efecto anti-isquémico, a la inhibición de la apoptosis, a la acción antioxidante, a la eliminación de radicales libres o a un efecto electrofisiológico (32). Otra situación de largo debate, en este caso en enfermedad coronaria, es que los beneficios observados en los ensayos clínicos no concuerdan o no se evidencian en grandes estudios observacionales (21).

### **BETA-BLOQUEADORES Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

Ya en 1980 se cuestionaba la conveniencia o no del uso de beta-bloqueadores en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes

con EPOC, y se identificaba la coexistencia de entre ambas enfermedades (33). En un estudio de ese entonces, en un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad coronaria o hipertensión, se observó un incremento en cuanto a obstrucción con el uso del metoprolol frente a placebo, pero en menor proporción que con el propranolol (34). Por esta razón, en la EPOC han sido subutilizados debido al temor de broncoconstricción y efectos adversos, sobre todo en las personas mayores. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica corresponden a edades mayores, y tienen más comorbilidades así como menor uso de beta-bloqueadores en comparación con aquellos sin ésta (17, 35).

La información disponible en la actualidad indica que los pacientes con EPOC toleran bien los beta-bloqueadores cardioselectivos y que tienen un beneficio en morbilidad y mortalidad a largo plazo. Los beta-bloqueadores reducen la mortalidad en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad cardiovascular y deben utilizarse siempre que sea posible. Si existe indicación, los beta-bloqueadores cardioselectivos son seguros en pacientes con EPOC, de ahí que se pueda iniciarlos y titular la respuesta dado el beneficio demostrado en enfermedades como la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial (15-17, 22-27, 36-43).

## CONCLUSIONES

La tabla 2 resume las principales conclusiones que se pueden derivar de la evidencia de la literatura médica con relación al empleo de beta-bloqueadores en

EPOC, su suspensión en el paciente estable así como durante la exacerbación, el empleo de beta-bloqueadores cardioselectivos, el tratamiento de la hipertensión pulmonar en el paciente con EPOC y el empleo de beta-bloqueadores en el fenotipo asma/EPOC.

**Tabla 2.**

Tema	Conclusión	Referencias
Uso beta-bloqueadores en EPOC	Los pacientes con EPOC tienen edades mayores y más comorbilidades cardiovasculares y a pesar de ello tienen menor prescripción de beta-bloqueadores en comparación con aquellos sin EPOC	17, 35
	En un estudio prospectivo recientemente publicado se encontró, en el grupo de pacientes con EPOC severa oxígeno-dependientes, un incremento en la mortalidad con el uso de beta-bloqueadores (IC 95% 1,04-1,37; p=0,010). No obstante, varios estudios retrospectivos previos han mostrado un efecto benéfico de los beta-bloqueadores con relación a supervivencia y exacerbaciones en el paciente con EPOC.	23-27, 44
Suspensión de beta-bloqueadores en EPOC estable	La evidencia acumulada de estudios y meta-análisis indica que no deben suspenderse los beta-bloqueadores en los pacientes con EPOC	23, 39
Suspensión de beta-bloqueadores en la exacerbación de EPOC	No tiene ningún beneficio retirar el beta bloqueador, luego deben continuar con el tratamiento	25, 26, 41, 42
Paciente anciano	Los beta-bloqueadores cardioselectivos parecen ser seguros para su uso en pacientes ancianos con insuficiencia renal leve a moderada y EPOC, que tienen una indicación absoluta para la terapia con beta-bloqueador.	15, 45
Beta-bloqueadores cardioselectivos vs. no cardioselectivos	En principio se debe preferir el uso de un beta-bloqueador cardioselectivo, excepto en pacientes con insuficiencia cardíaca que podrían beneficiarse de manera significativa del uso de carvedilol.	15-17, 23, 24, 39, 40
	En pacientes con EPOC y enfermedad coronaria o cardiovascular que requieren beta-bloqueador es preferible usar uno cardioselectivo tipo bisoprolol, metoprolol succinato, nevilolol y evitar aquellos que no pertenezcan a este grupo.	16, 22, 23, 30
Cambio de beta-bloqueador cardioselectivo a no selectivo	El carvedilol, el metoprolol succinato y el bisoprolol son los beta-bloqueadores en el tratamiento de falla cardíaca y no está caracterizado por completo si las diferencias en las especificidades del receptor beta afectan la función pulmonar o vascular en pacientes con falla cardíaca, particularmente en aquellos con EPOC coexistente. El cambio entre beta-bloqueador selectivo y no selectivo se tolera bien, pero hay alteraciones leves en las pruebas de función respiratoria pulmonar, más marcada en los pacientes con EPOC	46
Tratamiento de la hipertensión en el paciente con EPOC	En los pacientes con EPOC e hipertensión que requieran más de dos agentes antihipertensivos, la terapia de combinación incluyendo un diurético tiazídico, se asoció con un riesgo significativamente menor de hospitalizaciones por falla cardíaca en pacientes sin diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca congestiva. Las diferentes combinaciones antihipertensivas no tuvieron una asociación significativa con el riesgo de exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ((inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de su receptor, calcioantagonistas)	47
Beta-bloqueadores en asma y en fenotipo mixto asma/EPOC	En los pacientes con asma los beta-bloqueadores pueden llevar a empeoramiento o agudización de los síntomas. Esto es relevante en el fenotipo mixto del paciente con EPOC; estos pacientes en conjunto representan entre el 20% y el 40% de todos los pacientes con EPOC	6-8



**BIBLIOGRAFÍA**

- Global Initiative for chronic obstructive lung disease GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2013. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
- Minino AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. 2011; 59: 1-126. PubMed PMID: 22808755.
- Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, López MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005; 366 (9500): 1875-81.
- Caballero As, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study)\*. *CHEST Journal*. 2008; 133: 343-9.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Tomo III-Morbilidad y mortalidad de la población colombiana. 2010. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/An%C3%A1lisis-de-la-Situaci%C3%B3n-de-Salud-en-Colombia.aspx>.
- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Archivos de Bronconeumología*. 2012; 48: 86-98.
- Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert review of clinical pharmacology*. 2013; 6: 197-219.
- Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Recent advances. *J Allerg Clin Immunol*. 2013; 131: 627-34.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 2000-2004. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2008; 57: 1226-8.
- Man JP, Sin DD, Ignaszewski A, Man SF. The complex relationship between ischemic heart disease and COPD exacerbations. *Chest*. 2012; 141: 837-8.
- Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The Impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD impact of ischemic heart disease on COPD. *CHEST Journal*. 2012; 141: 851-7.
- Chatterjee S. A 13-item score based on readily available risk factors predicted risk for 3-year mortality in heart failure. *Ann Intern Med*. 2013; 158 (2).
- Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: Mechanisms. *CHEST Journal*. 2013; 143: 798-807.
- Sin DD. Is COPD really a cardiovascular disease? *CHEST Journal*. 2009; 136: 329-30.
- Andrus MR, Loyed JV. Use of beta-adrenoceptor antagonists in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular co-morbidity: safety issues. *Drugs & Aging*. 2008; 25: 131-44.
- Albouaini K, Andron M, Alahmar A, Egred M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2007; 2: 535-40.
- Mentz R, Wojdyla D, Fiuzat M, Chiswell K, Fonarow G, O'Connor C. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol*. 2013; 111: 582-7.
- Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic Manifestations of COPD. *CHEST Journal*. 2011; 139: 165-73.
- Ertek S, Cicero A. Impact of physical activity on inflammation: effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions. *Archives of medical science: AMS*. 2012; 8: 794-804.
- Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A Postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD Exacerbation. *CHEST Journal*. 2009; 136: 376-80.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012; 308: 1340-9.
- Angeloni E, Melina G, Roscitano A, Refice S, Capuano F, Lechiancole A, et al.  $\beta$ -Blockers improve survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95: 525-31.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2005: CD003566.
- van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, Welten GMJM, Schouten O, Witteveen HJ, et al. Impact of cardioselective  $\beta$ -blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2008; 178: 695-700.
- Rutten Fh ZNAHEGDEHAW. B-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Int Med*. 2010; 170: 880-7.
- Zeng Q, Jiang S. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Thorac Dis*. 2012; 4: 310-5.
- Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald J. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2012; 12: 48.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition: McGraw-Hill Education; 2010.
- Laslett LJ, Alagona P, Jr., Clark BA, Drozda JP, Jr., Saldívar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: S1-49.
- Black HR, Greenberg BH, Weber MA. The foundation role of beta blockers across the cardiovascular disease spectrum: a year 2009 update. *Am J Med*. 2010; 123: S2.
- Saurav C, Giuseppe B-Z, Antonio A, Fabrizio DA, Davide C, Benjamin Van T, et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003; 362: 7-13.
- John W. Jenne MD. Beta blockers and COPD. *Chest*. 1980; 78: 675-6.

34. Wunderlich J, Macha HN, Wudicke H, Huckauf H. Beta-adrenoceptor blockers and terbutaline in patients with chronic obstructive lung disease. Effects and interaction after oral administration. *CHEST Journal*. 1980; 78: 714-20.
35. Ege M, Guray U, Guray Y, Yilmaz M, Yucel O, Zorlu A, et al. Acute heart failure with accompanying chronic obstructive pulmonary disease: should we focus on beta blockers? *Herz*. 2012; 37: 796-800.
36. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of  $\beta$  blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011; 342.
37. Bryant L.  $\beta$ -blockers in COPD - yes, it's OK (with care). *J Primary Health Care*. 2012; 4: 165.
38. Suissa S, Ernst P.  $\beta$ -blockers for COPD inpatients. *Thorax*. 2012; 67: 936-7.
39. Ni Y, Shi G, Wan H. Use of cardioselective  $\beta$ -blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials. *J Int Med Research*. 2012; 40: 2051-65.
40. Mainguy V, Girard D, Maltais F, Saey D, Milot J, Sénéchal M, et al. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 258-63.
41. Stefan M, Rothberg M, Priya A, Pekow P, Au D, Lindenauer P. Association between  $\beta$ -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax*. 2012; 67: 977-84.
42. Stefan MS, Priya A, Rothberg M, Pekow PS, Lindenauer P. The effectiveness and safety of beta-blocker therapy for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying comorbid ischemic heart disease or heart failure. *Am J Respiratory Crit Care Med*. 2012; 185 (1 MeetingAbstracts): A6638.
43. Mentz R, Schulte P, Fleg J, Fiuzat M, Kraus W, Piña I, et al. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). *Am Heart J*. 2013; 165: 193-9.
44. Ekström M, Bornefalk Hermansson A, Ström K. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe COPD: a time-dependent analysis. *Am J Respiratory Crit Care Med*. 2013;187: 715-20.
45. Lainscak M, Gelbrich G, Inkrot S, Tahirovic E, Edelmann F, Doehner W, et al. Pulmonary function during beta-blocker titration in elderly patients with heart failure: The CIBIS-ELD Analysis. *Am J Respiratory Crit Care Med*. 2010; 181 (1 MeetingAbstracts): A6850.
46. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellekjaer S, Coleman CF, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1780-7.
47. Herrin M, Feemster L, Crothers K, Uman J, Bryson C, Au D. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. *Chest*. 2013;143: 1312-20.

# Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin infección por VIH

## *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients

Jaime Andrés Alvarado, MD<sup>(1)</sup>; Jacqueline Pavía, MD<sup>(1)</sup>; Mónica Caicedo, MD<sup>(1)</sup>; María Ximena Chacón, MD<sup>(2)</sup>; Bibiana Pinzón, MD<sup>(3)</sup>; Margarita Baldión, MD<sup>(4)</sup>

---

### RESUMEN

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una entidad relativamente infrecuente por fuera del contexto de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). No obstante, se espera un aumento en su incidencia en pacientes con otras causas de compromiso secundario de la inmunidad sobre todo teniendo en cuenta la proliferación de procedimientos relacionados con trasplante de órganos y la disponibilidad creciente de medicamentos inmunosupresores. La presentación clínica y radiológica es diferente a la reportada usualmente en pacientes con SIDA. La evolución es más agresiva y su pronóstico más oscuro.

**Palabras clave:** VIH, *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, inmunosupresión.

### ABSTRACT

*Pneumocystis jirovecii* pneumonia is relatively uncommon outside the context of HIV infection. However, it is expected that its incidence will increase in patients with other causes of secondary immune impairment, especially considering the proliferation of organ transplant procedures and the growing availability of immunosuppressant drugs. Clinical presentation and radiologic findings are usually different from those reported in patients with AIDS. The evolution is more aggressive and the prognosis more somber.

**Keywords:** HIV, *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, immunosuppression.

*Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):33-42*

---

### INTRODUCCIÓN

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ha sido considerada históricamente como una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), aunque con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) y el uso de profilaxis, su incidencia viene en descenso, caso contrario a lo que ocurre en los pacientes con inmunosupresión de otras

etiologías, en especial las inducidas por medicamentos en el contexto de trasplante, malignidad y enfermedad autoinmune. En este artículo se revisa una serie de cuatro casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes sin infección por VIH: estado postrasplante hepático por cirrosis biliar primaria, macroglobulinemia de Waldenstrom, cirrosis biliar primaria asociada a anemia hemolítica autoinmune y estado postrasplante hepático por cirrosis por hepatitis C.

---

<sup>(1)</sup> Neumólogo, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Residente de Medicina Interna, Universidad El Bosque, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

<sup>(3)</sup> Radióloga, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

<sup>(4)</sup> Patóloga, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Jaime Andrés Alvarado. Correo electrónico: jaimealvarado@gmail.com

**Recibido:** 24-02-2013. **Aceptado:** 13-03-2013.

## RESULTADOS

Se encontraron cuatro pacientes con diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* tratados en la Fundación Santa Fe, en los últimos dos años (tabla 1). Tres de los cuatro pacientes cursaban con patología hepática, dos ellos en estado postrasplante de duración mayor a un año en manejo inmunosupresor. El caso restante correspondió a un diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenstrom. El uso de dosis altas de esteroides previas al diagnóstico fue el común denominador en los cuatro casos. Dos de los pacientes tenían manejo concomitante con otros inmunosupresores. Los síntomas más frecuentes fueron tos, fiebre y disnea en su orden. Los hallazgos más prevalentes fueron desaturación y cambios en la auscultación pulmonar. Todos presentaron cambios patológicos en la radiografía de tórax y en la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR). La hipoxemia con diferencia alvéolo-arterial (DA-a) aumentada estuvo presente en tres de los cuatro casos. El rendimiento diagnóstico del lavado broncoalveolar fue excelente con una buena correlación con las biopsias transbronquiales. No se realizaron serologías ni análisis de biología molecular. No se requirió biopsia pulmonar por método quirúrgico. Dos de los casos presentaban coinfecciones significativas: colitis por citomegalovirus y tuberculosis pulmonar. La mortalidad fue del 25%, la cual correspondió al paciente más sintomático y con presentación radiológica y clínica más severa desde el inicio. Los tres pacientes restantes transcurrieron con cuadros de leves a moderados con curso benigno y buena respuesta terapéutica, asociada a recuperación completa sin secuelas clínicas ni paraclínicas. Un paciente desarrolló erupción cutánea como manifestación de alergia a las sulfas por lo cual requirió medicamentos de segunda línea. La mitad de los pacientes se trató con esteroide sistémico. Los dos pacientes postrasplante recibieron por protocolo profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) durante los primeros seis meses posinjerto.

## DISCUSIÓN

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ha sido reconocida ampliamente como infección oportunista en el contexto de la infección por VIH. De hecho, el *Pneumocystis jirovecii* ganó notoriedad en la comunidad científica como marcador de la enfermedad durante los primeros años de la epidemia de SIDA en los ochenta. No obstante, su descubrimiento como ente causal de enfermedad pulmonar en humanos data de 1940 (1), cuando fue descrito como el agente etiológico de

alguno tipos raros y fatales de neumonía en grupos de niños prematuros, en desnutridos y posteriormente en pacientes con neoplasias hematológicas. Con un ciclo de vida complejo y una amplia distribución en el ambiente, el *Pneumocystis jirovecii* actualmente está clasificado dentro del filo de los hongos, no sin antes haber tenido lugar una profunda controversia por sus múltiples similitudes con los parásitos. Existen excelentes revisiones sobre la microbiología y la fisiopatología de este patógeno por lo que los autores consideran que estos tópicos exceden el objeto de esta revisión y remiten a estas publicaciones (1, 2).

En el caso del paciente inmunosuprimido no VIH, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se convierte en un desafío para el clínico teniendo en cuenta las diferencias marcadas en la presentación clínica y en el pronóstico. Por ello se debe combinar el interrogatorio enfocado en los factores de riesgo con una alta sospecha diagnóstica basada en hallazgos paraclínicos. Con el auge del uso de terapia inmunosupresora, en diferentes contextos como medicina de trasplantes, oncología, hematología y reumatología, la incidencia de *Pneumocystis jirovecii* en el paciente no VIH ha ido en aumento (3). El cuadro neumónico puede darse como el resultado de una infección de *novo* (adquirida en la comunidad o nosocomial) o por reactivación de una infección latente (colonización). Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es directamente proporcional a la intensidad y la duración del estado de inmunosupresión (4).

Se han descrito casos de infección por *Pneumocystis jirovecii* en malignidades hematológicas, tumores sólidos, trasplante de órgano sólido y de células madre hematopoyéticas y en las enfermedades del tejido conectivo que se encuentran bajo la terapia inmunosupresora (5). El desarrollo de la infección está relacionado con la inmunosupresión, por sí misma, de la enfermedad aunado al uso de agentes inmunosupresores como corticosteroides, análogos de las purinas, inhibidores de calcineurina y terapia biológica (6). El hecho de que en enfermedades y tratamientos diversos con diferente efecto sobre la respuesta inmune se hayan reportado casos de infección por este microorganismo, hace notorio el que la interacción entre el sistema inmune y el *Pneumocystis jirovecii* no solo está determinada por la deficiencia de células CD4, condición obvia en el paciente con VIH, sino que en ella también desempeña un papel crucial el reconocimiento del *Pneumocystis jirovecii*, una respuesta antígeno anticuerpo exagerada, la producción de factor de necrosis tumoral con reclutamiento

**Tabla 1. Revisión de casos.**

Paciente	1	2	3	4
Sexo	M	F	F	M
Edad	45 años	66 años	55 años	39 años
Diagnóstico	Por trasplante hepático por cirrosis biliar primaria	Macroglobulinemia de Waldenstrom	Cirrosis biliar primaria	Pop trasplante hepático por hepatitis C y hepatocarcinoma
Comorbilidades	Colitis ulcerativa	No	Púrpura trombocitopénica autoinmune	DM 2
Uso previo de esteroide	Si	Si	Si	Si
Otros inmunosupresores	Tacrolimus	No	No	Tacrolimus, micofenolato
Tos	Si	Si	Si	Si
Fiebre	Si	No	Si	Si
Disnea (MRC) al inicio	1	1	4	3
Cambios en la auscultación pulmonar	No	Estertores basales	Estertores basales	Estertores basales
Signos de dificultad respiratoria	No	No	Si	No
Hallazgos en radiografía de tórax	Opacidades reticulares	Opacidades reticulonodulares	Opacidades reticulares	Opacidades reticulonodulares
Hallazgos en TACAR	Opacidades en vidrio esmerilado	Opacidades en vidrio esmerilado con nódulos centrolobulillares	Opacidades en vidrio esmerilado	Micronódulos aleatorios y árbol en gemación
Diferencial en BAL	Linfocitario	Normal	Neutrófilico	Linfocitario
Tinciones positivas en BAL	Gomori	PAS	Gomori	Gomori y PAS
Biopsias transbronquiales	No	Si	No	Si
Biopsia por toracoscopia	No	No	No	No
Coinfecciones	Citomegalovirus	No	No	Tuberculosis
Proteína C reactiva	No se realizó	No se realizó	No se realizó	12,97
Gases arteriales PaO <sub>2</sub>	54	66	73	58
Gases arteriales DA-a O <sub>2</sub>	20	35	148	13
Gases arteriales FiO <sub>2</sub>	21%	21%	50%	21%
Ventilación mecánica	No	No	Si	No
Muerte	No	No	Si	No
Tratamiento antibiótico	Clindamicina primaquina, 14 días	TMP-SMX, 21 días	TMP-SMX, no completo	TMP-SMX, 14 días
Tratamiento con esteroide	No	Si, 21 días	Si, no completo	No



de macrófagos y la liberación de interleucina 8 y citoquinas proinflamatorias (4, 7, 8). Estos procesos promueven la fagocitosis y la destrucción del hongo, con la subsecuente liberación de proteasas y radicales libres que potencian la lesión pulmonar, reflejada en daño alveolar difuso con aparición de trastorno de la oxigenación y potencialmente falla respiratoria (9).

En una serie de casos reportada recientemente (10) la edad promedio de presentación fue de 56 años con predominio de pacientes masculinos (tasa de 0,71 hombre/mujer), siendo los diagnósticos más frecuentes el estado postransplante, las neoplasias hematológicas, las neoplasias sólidas y un caso de vasculitis. La incidencia reportada de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes inmunosuprimidos sin VIH varía de forma importante según la causa de la inmunosupresión. Dentro de los pacientes en estado postransplante, los de mayor incidencia son los cardiopulmonares con reportes de 16% a 43%. En el trasplante hepático, renal y de médula ósea la incidencia es menor aunque significativa (6, 11). Dichas tasas han variado al compás de los cambios en los esquemas de inmunosupresión y el uso de profilaxis. De hecho, en pacientes en estado pos-trasplante la incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ha disminuido con el uso de profilaxis a valores entre el 10-15% y el 2% para hígado y riñón, respectivamente (12). Para las neoplasias hematológicas se ha descrito mayor prevalencia en algunas entidades como las leucemias agudas y los linfomas (11), especialmente asociada al uso de algunos tipos específicos de quimioterapia. Con el empleo de profilaxis la incidencia del diagnóstico en esta población ha disminuido a 0,17% en la leucemia mieloide aguda y a 0,34% en el linfoma (6, 11). Por otra parte, en pacientes con tumores sólidos, en especial los primarios o metastásicos a cerebro, se ha descrito una incidencia entre el 1,3 al 1,7% (6, 13). Los pacientes con cáncer de pulmón o seno se consideran de riesgo elevado, en especial cuando se asocia el uso de radioterapia y esteroides (13). Dentro de las enfermedades autoinmunes, la granulomatosis de Wegener encabeza la lista con una incidencia del 6% (6, 14). Incidencias mucho menores se describen en dermatomiositis, polimiositis, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoidea, estando estos casos descritos relacionados con el uso de corticosteroides y terapia inmunosupresora (15). Finalmente hay reportes en la literatura de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en manejo con terapia biológica.

Al analizar la casuística por medicamentos se encuentra que el uso crónico de corticosteroides, definido

como periodos mayores de un mes a una dosis equivalente a más 15 mg de prednisona, se describe como factor riesgo en 90% de los casos descritos en la literatura (16). El incremento en el uso de la llamada terapia biológica, entendida como el grupo heterogéneo de anticuerpos monoclonales y análogos de citoquinas cuya utilidad ha sido demostrada en autoinmunidad, neoplasia y enfermedades inflamatorias, se ha asociado con la aparición de reportes de infección por *Pneumocystis jirovecii*. Un estudio reportó que tras la infusión de infliximab, la media de presentación de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* fue a las 8,5 semanas y el 76% de los pacientes había desarrollado la infección tras la semana 14 posterior a la infusión (17); no obstante, esta incidencia ha disminuido con la introducción de la profilaxis con TMP-SMX (11). Adicionalmente, se han descrito casos relacionados con el uso de los inhibidores de la calcineurina como tacrolimus y sirolimus, con bortezomib, micofenolato, ciclofosfamida, metotrexate, pemetrexed, ciclosporina, radioterapia y múltiples esquemas de antineoplásicos (18).

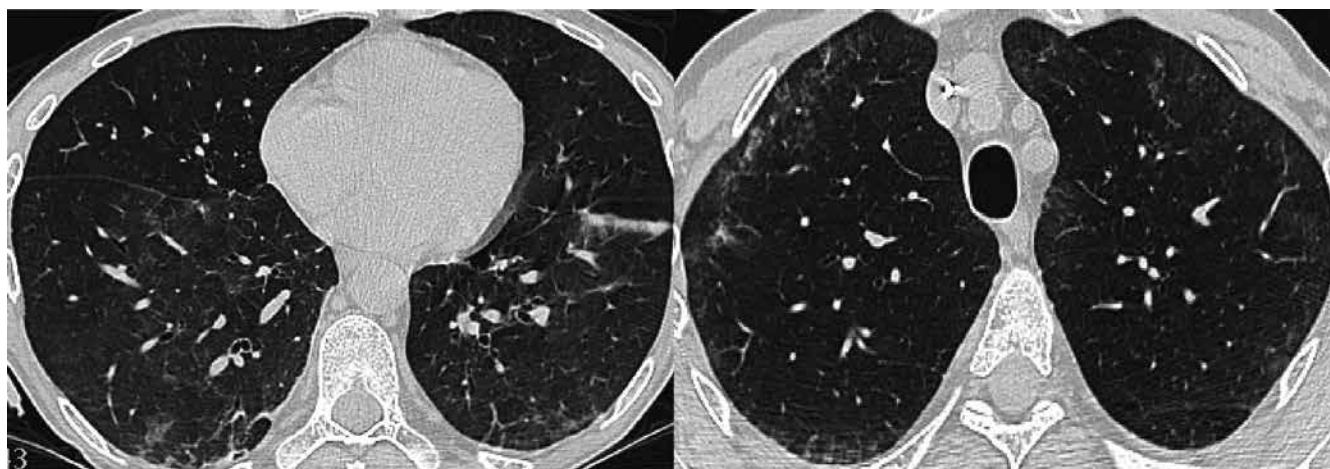
A diferencia del paciente con VIH donde el cuadro clínico típico está caracterizado por la presencia de síntomas respiratorios subagudos con un pronóstico relativamente benigno, la presentación en este grupo de pacientes generalmente es más aguda y severa. Los síntomas más frecuentes son: fiebre (81%-87% de los pacientes), tos húmeda (71%-80%), disnea (66%-68%) y dolor torácico (23%-24%) (11). Los signos más comunes son: hipoxemia (78%-91%) y anomalías en la auscultación pulmonar (30%-34%) (12). No es raro el debut con cuadro de falla respiratoria hipoxémica severa asociada a requerimiento de soporte ventilatorio (16). La mortalidad descrita es mayor a la registrada en pacientes con VIH y varía entre el 10% y el 60%, con reportes recientes del 30 al 45% en dos grupos heterogéneos de pacientes (19, 20). De acuerdo con el factor riesgo, el pronóstico puede empeorar, siendo mayor la mortalidad descrita en los pacientes con cáncer (16), en los casos donde el inicio de tratamiento tarda más de siete días y ante la presencia de hipoxemia significativa y mal estado funcional de base (19, 20).

Existen cambios patológicos en la radiografía de tórax en 92 a 96% de los pacientes. Se describe la presencia de infiltrados intersticiales reticulares, característicamente parahiliares bilaterales, aunque también puede haber compromiso alveolar o mixto, patrones que representan el 85% de los casos (16, 21). Con frecuencia, en la tomografía de tórax se describen opacidades en vidrio esmerilado bilaterales, ya sea en parches o difusas, de predominio en lóbulos

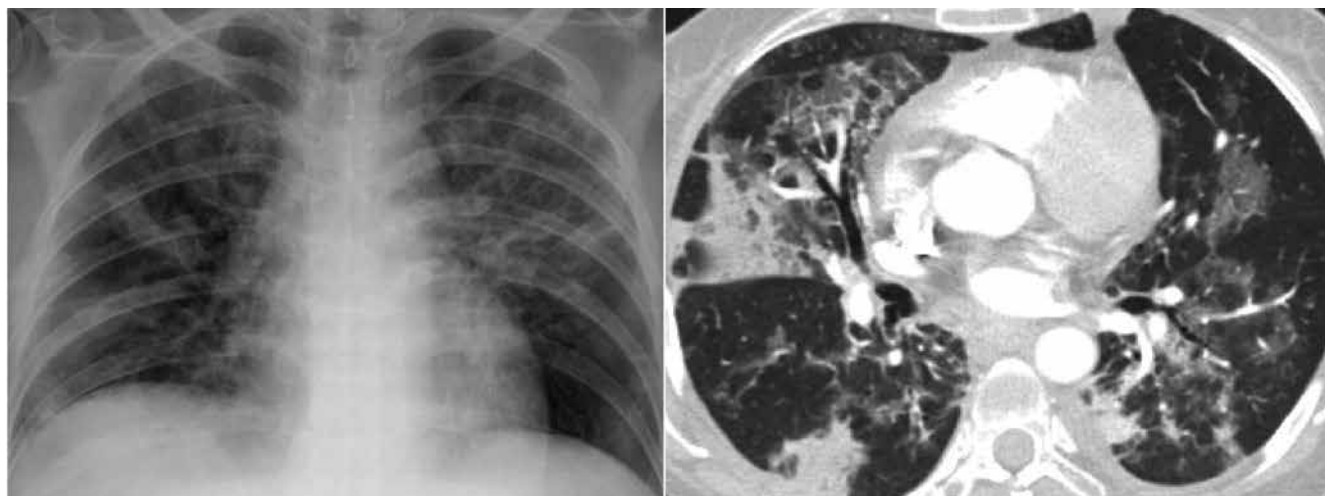
superiores (figuras 1, 2 y 3), así como quistes de paredes finas que se pueden asociar a neumotórax (22). También pueden ser evidentes, con menor frecuencia, la presencia de derrame pleural y linfadenopatías mediastinales (16).

Los hallazgos clínicos y radiológicos avalan la sospecha clínica y obligan a la realización de métodos invasivos con el fin de buscar la confirmación microbiológica de la infección. Teniendo en cuenta el ciclo

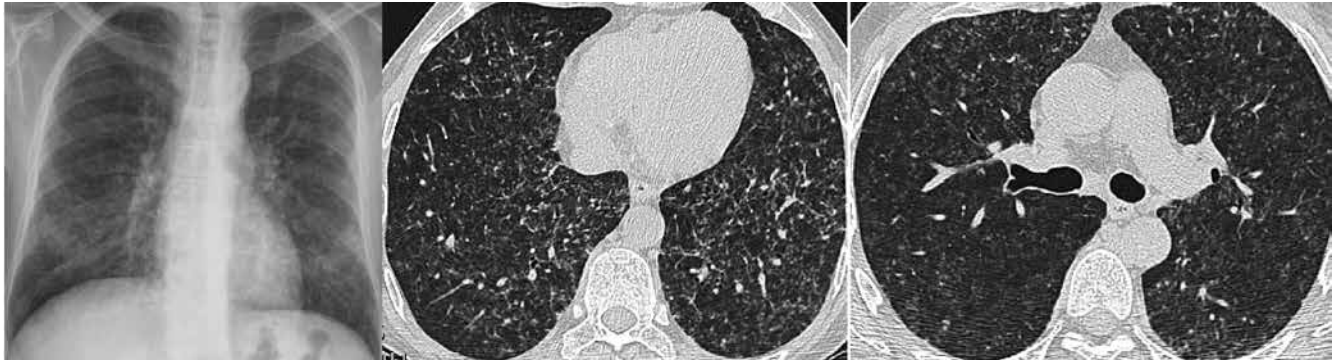
vital y la fisiopatología del *Pneumocystis jirovecii*, el método utilizado más comúnmente y con muy buen rendimiento diagnóstico, sensibilidad del 77% y especificidad del 99%, es el lavado broncoalveolar (BAL) por fibrobroncoscopia. Aparentemente, el esputo inducido tiene un menor rendimiento comparado con el del paciente con VIH y su uso está limitado por una disposición adecuada de la muestra y la experiencia de cada centro. Las muestras del tracto respiratorio inferior tienen la utilidad adicional de detectar posibles



**Figura 1.** Paciente 1. Tomografía de tórax, ventana para pulmón: Opacidades en parche en vidrio esmerilado basal bilateral, engrosamiento intersticial interlobulillar periférico con vidrio esmerilado en lóbulos superiores.



**Figura 2.** Paciente 2. Radiografía de tórax. Opacidades reticulares difusas predominan en los lóbulos superiores y el lóbulo inferior derecho, sin consolidación. (Izquierda). Tomografía de tórax: ventana para pulmón. Opacidades en vidrio esmerilado distribuidas en parche, patrón en empedrado en lóbulo superior derecho.

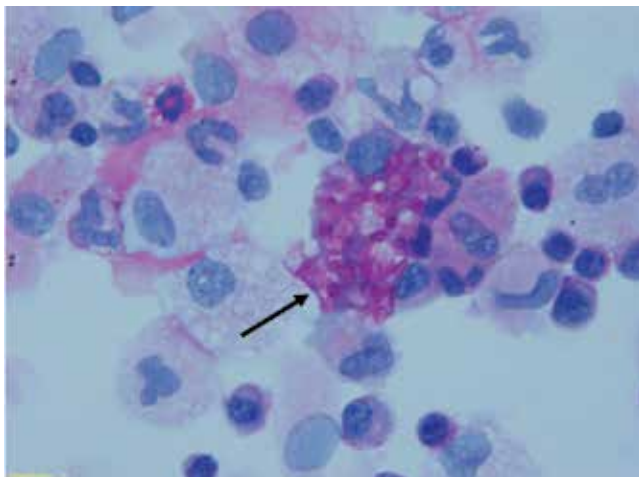


**Figura 3.** Paciente 3. Radiografía de tórax PA: opacidades intersticiales reticulonodulares difusas en ambos campos pulmonares. Tomografía de tórax, ventana para pulmón: micronódulos centrilobulillares, patrón en árbol de gemación de predominio en bases pulmonares, opacidades en vidrio esmerilado.

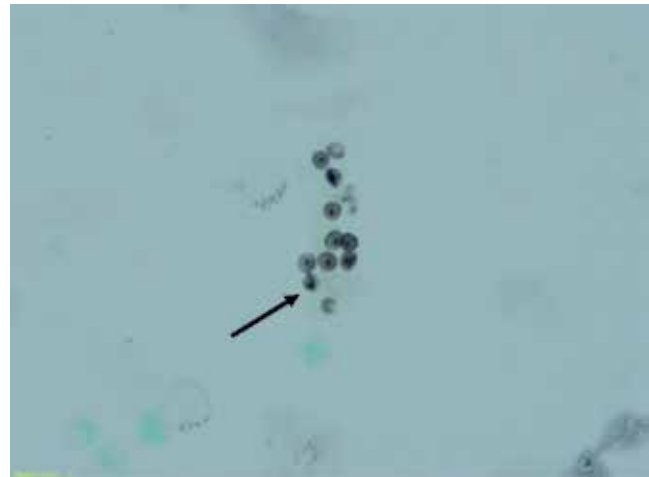
coinfecciones con otros gérmenes oportunistas, que no son infrecuentes en esta población. En dichos especímenes se pueden visualizar las dos formas de vida del *Pneumocystis*, trofozoitos y quistes. Con las coloraciones de hematoxilina-eosina y Papanicolaou se puede poner en evidencia la presencia de trofozoitos y su morfología es más evidente con coloraciones argénticas, como Grocott, Gomori y plata metenamina, en donde además se pueden identificar las formas quísticas (figuras 4 y 5). La sensibilidad y especificidad son del 49-79% y 99% respectivamente (3). A diferencia del paciente con VIH, estos pacientes cursan con cargas bajas de microorganismos a nivel intralveolar, por lo que el

rendimiento del BAL puede verse limitado (11). Por este motivo se sugiere la toma de biopsias transbronquiales, en caso de no estar contraindicadas (figura 6). La realización de biopsia pulmonar por métodos quirúrgicos tiene un excelente rendimiento diagnóstico aunque con mayor morbimortalidad, por lo que se debe reservar para los casos excepcionales en donde los métodos broncoscópicos no son conclusivos para el diagnóstico, pero la sospecha clínica y radiológica son altas (1, 11).

Adicionalmente, en la literatura se describe la posibilidad de realizar estudios complementarios para la identificación del *Pneumocystis jirovecii* en BAL.

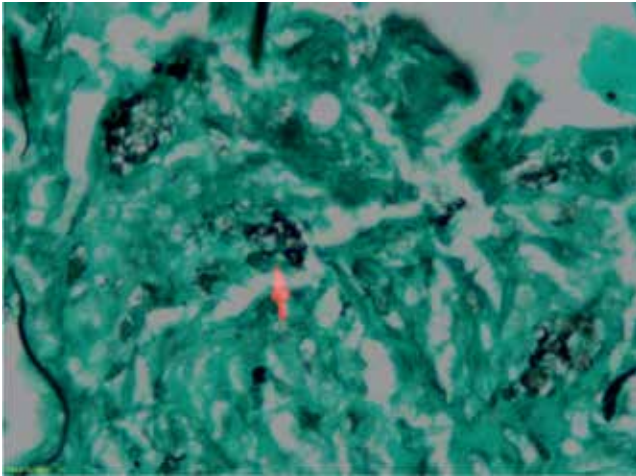


**Figura 4.** Lavado broncoalveolar coloración de PAS con diastasa en donde se identifican en el fondo histiocitos espumosos y células inflamatorias y los trofozoitos de *P. jirovecii*. Magnificación 100x.



**Figura 5.** Lavado broncoalveolar coloración de Gomori; en un fondo limpio se identifican trofozoitos de *P. jirovecii*. Magnificación 100x.





**Figura 6.** Biopsia transbronquial, coloración de Gomori; se identifican trofozoitos de *P. jirovecii*. Magnificación 100x.

Técnicas como la inmunofluorescencia de anticuerpos monoclonales, que identifica tanto trofozoitos como quistes, y la reacción de cadena de la polimerasa (PCR), que permite la detección del ADN fúngico (16), tienen excelente rendimiento, con una sensibilidad y especificidad del 91% y 95% en el caso de la primera y 94% y 96% en el caso de la segunda. Dado el riesgo de sobrediagnosticar como infección la colonización por *Pneumocystis jirovecii* (16, 23, 24) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) y otras enfermedades pulmonares crónicas, se plantea la utilización de PCR en tiempo real como alternativa para disminuir falsos positivos. La aplicabilidad de estas técnicas está limitada por su accesibilidad y costos.

Se ha planteado el uso de marcadores séricos como método alternativo de confirmación diagnóstica. Se han reportado niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y de antígeno KL6, sintetizados por el neumocito tipo 2 y las células bronquiales; no obstante, se consideran marcadores de inflamación y de injuria inespecíficos que pueden estar elevados en procesos infecciosos pulmonares de diferentes etiologías, de ahí que su especificidad sea baja (16, 25). El 1-3 beta D-glucán es el mayor componente de la pared celular de los hongos por lo que ha sido usado para el diagnóstico de infecciones por *Candida* y *Aspergillus* (16). En el caso de la infección por *Pneumocystis jirovecii*, se ha propuesto su uso para diferenciar la colonización de la infección, con una sensibilidad que varía entre 88%-100%, así como para el monitoreo a la respuesta terapéutica aunque

con resultados variables (5, 11, 26, 27). Sin embargo, es preciso saber que su interpretación está limitada por la incapacidad para diferenciar entre las diferentes especies fúngicas (11) además de reportes de falsos positivos en pacientes con neumonía bacteriana o en quienes se han administrado antibióticos betalactámicos (11). Finalmente, pese a que la genotipificación ha tenido relevancia a nivel epidemiológico y microbiológico, no existe aun evidencia suficiente para promover su uso de manera indiscriminada con el objetivo de predecir desenlaces o respuesta al tratamiento.

Al igual que en los pacientes VIH, el tratamiento de primera línea para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en estos pacientes es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) con dosis de 15-20 mg/kg para el primero y 75-100 mg/kg para el segundo (16, 11) (tabla 2). Dentro de los efectos adversos reportados están reacciones en piel, como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven-Johnson, freno medular, pancreatitis, hepatitis, insuficiencia renal, hipercalemia y anafilaxia (22). La sugerencia de la duración del tratamiento de 14 ó 21 días, se definirá con base en el gradiente alveolo arterial de oxígeno. Valores mayores a 45 mm Hg sugieren un cuadro severo, entre 35 y 45 mm Hg uno moderado y si el gradiente es menor de 35 mm Hg se considera cuadro leve (22). Como recomendación adicional, en el paciente no VIH se recomienda prolongar el tratamiento cuando hay una carga elevada del microorganismo (6).

Las opciones terapéuticas recomendadas cuando esté contraindicado el uso de sulfas son: dapsona más trimetoprim, atovaquona o clindamicina más primaquina, en casos leves y moderados, y pentamida, en los severos (22).

El uso concomitante de corticoides en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infección por VIH, está avalado por estudios que demuestran disminución en la mortalidad y la morbilidad (22). Sin embargo, en los pacientes no VIH persiste como tema de controversia ya que se trata de un grupo heterogéneo en donde los resultados no son fácilmente reproducibles y los estudios no han sido concluyentes (28). Se considera, por tanto, que el uso de esteroides en este contexto debe ser individualizado y probablemente reservado para los casos severos. La dosis recomendada es de 40-60 mg de prednisona, dos veces al día por 5 a 7 días para posteriormente disminuir la dosis hasta completar 14 días (12).

Actualmente, el TMP-SMX está considerado como el medicamento de elección para la profilaxis

**Tabla 2. Tratamiento para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.**

	Medicación	Dosis
Primera línea	Trimetroprim + Sulfametoxazol	15-20 mg/kg + 75-100 mg/kg IV o VO; dividido en 3 - 4 dosis día.
Segunda línea Casos leves a moderados	Dapsona + Trimetroprim	100 mg/d + 5 mg/kg 3 veces al día.
	Atovaquona	750 mg 2-3 veces al día.
	Clindamicina + Primaquina	600 mg 4 veces al día IV 350 – 400 mg 4 veces al día VO + 30 mg día VO.
Segunda línea Casos moderados a severos	Pentamidina	4 mg/kg día IV.

Tomado y modificado de: referencia 22.

IV: intravenoso; VO: vía oral.

de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (tabla 3). Esta combinación está claramente indicada durante los primeros seis meses postransplante de órgano sólido o de médula ósea (28), en especial en pacientes con coinfección por citomegalovirus, necesidad de escalamiento terapéutico inmunosupresor, uso de esteroide a más de 20 mg de dosis equivalente de prednisona, por más de cuatro semanas, presencia de neutropenia o de actividad de autoinmunidad, trasplante pulmonar o presencia de alta incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en el centro (>3,5%). Además, en las neoplasias hematológicas se sugiere que la profilaxis es útil sobre todo en los casos donde se requieran dosis altas de esteroides

y durante los periodos de neutropenia (29). El TMP-SMX es el medicamento de primera línea y contribuye a prevenir otras infecciones oportunistas como el *Toxoplasma gondii*. En pacientes en quienes la inmunosupresión debe ser indefinida, existe controversia respecto a la continuidad de la profilaxis y se debe individualizar su uso con base en un análisis de riesgo beneficio, teniendo en cuenta que los efectos adversos del uso crónico de TMP-SMX, como son la hepatotoxicidad y la depresión medular, podrían complicar potencialmente la evolución del paciente (12). En el caso de las neoplasias hematológicas o en pacientes donde se espera recuperación del estatus inmunológico se sugiere su suspensión cuando el conteo de CD4 esté por encima de 200 (29). El uso de profilaxis en otras patologías como neoplasias sólidas, enfermedades autoinmunes o vasculitis aún se debate (tabla 4).

Cabe tener en cuenta que a pesar del uso crónico de TMP-SMX hay pacientes que pueden presentar la infección y su uso se asocia con una presentación clínica atípica que aumenta la dificultad diagnóstica al disminuir la carga fúngica, por lo que se eleva la posibilidad de requerir biopsia pulmonar para el diagnóstico.

**CONCLUSIÓN**

El grupo de pacientes con inmunosupresión no asociada con VIH tiene un riesgo variablemente aumentado de infecciones oportunistas, como se trata del caso de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. El comportamiento clínico así como los hallazgos radiológicos, difieren al descrito típicamente en el paciente con VIH. En general, la presentación es más aguda y severa y el pronóstico más sombrío, por lo que se

**Tabla 3. Profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*.**

Medicación	Dosis
<b>Primera línea</b>	
TMP-SMX	1 tableta DS al día o 1 tableta SS al día o 1 tableta DS 3 veces a la semana
<b>Segunda línea</b>	
Dapsona	50 mg 2 veces al día o 100 mg al día
Dapsona + pirimetamina + leucovorin	50 mg día + 50 mg semanal + 25 mg semanal
Dapsona + pirimetamina + leucovorin	200 mg semanal 75 mg semanal + 25 mg semanal
Pentamidina	300 mg mensuales. Inhalado
Atovaquona	1.500 mg día

Tomado y modificado de: referencia 22.

**Tabla 4.** Indicaciones propuestas para profilaxis.

<b>Cáncer</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de alemtuzumab durante su administración y continuar por 2 meses después del tratamiento y que CD4 &gt; 200 cells/mL.</li> <li>• Uso de temozolomida y terapia de radiación y hasta que CD4 &gt; 200 cells/mL.</li> <li>• Uso de fludarabina y agentes que destruyen células T (e.g., cladribine) hasta que CD4 &gt; 200 cells/mL.</li> <li>• Todos los pacientes que reciben terapia antileucemia.</li> </ul>
<b>Enfermedades del tejido conectivo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomatosis de Wegener tratada con ciclofosfamida, especialmente si recibe corticoides.</li> <li>• Vasculitis sistémica primaria tratada con corticoides o metotrexate</li> <li>• Vasculitis asociada a ANCA's tratado con ciclofosfamida y corticoides.</li> <li>• Artritis reumatoide tratada con inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa y corticoides u otros agentes inmunosupresores.</li> <li>• Enfermedad del tejido conectivo tratada con prednisona 20 mg o más por día por más de 2 semanas.</li> </ul>
<b>Trasplante de células hematopoyéticas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptor de trasplante alógeno por al menos 180 días.</li> <li>• Receptor de trasplante autólogo de células madre de sangre periférica por 3-6 meses posterior al trasplante.</li> <li>• Todos por receptores por 6 meses.</li> <li>• Receptor de terapia inmunosupresora o enfermedad injerto contra hospedero por más de 6 meses.</li> </ul>
<b>Trasplante de órgano sólido</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptor de trasplante de órgano sólido por 6 a 12 meses después del trasplante.</li> <li>• Receptor de trasplante renal por mínimo 4 meses después del trasplante.</li> <li>• Receptor de trasplante renal por 3-6 meses después de trasplante y por lo menos 6 semanas durante y después de la terapia para evitar rechazo agudo.</li> </ul>
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que reciban inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa especialmente si usa corticoides u otro inmunosupresor.</li> </ul>

Tomada y modificada de: referencia 3.

debe buscar de forma incisiva y rápida una confirmación microbiológica. Pese a que la carga microbiana típicamente es baja en estos pacientes, el BAL sigue siendo la herramienta fundamental para el diagnóstico, aunque se sugiere combinar con la toma de biopsias transbronquiales en ausencia de contraindicación. El uso de herramientas no invasivas, como los marcadores moleculares en el BAL o en suero, podría contribuir a un diagnóstico más certero. La toma de biopsias pulmonares quirúrgicas se restringe a los casos donde el BAL y/o las biopsias transbronquiales no corroboran la infección. Una vez confirmado el diagnóstico está indicado el inicio de TMP-SMX como medicamento de primera línea. El uso concomitante de corticoides no está indicado universalmente y se debe individualizar cada caso. En presencia de contraindicación para el uso TMP-SMX, se plantean esquemas de segunda línea de los cuales se escoge el indicado de acuerdo con la severidad del cuadro clínico. Adicionalmente, se debe realizar profilaxis de forma rutinaria en los primeros seis meses pos-trasplante. Existe controversia

acerca de en que pacientes está indicada la profilaxis indefinida, especialmente en los casos en que la terapia inmunosupresora se plantee de forma permanente. Como está descrito en la literatura, los casos presentados en el artículo demuestran lo heterogéneo del grupo de pacientes inmunosuprimidos por causas diferentes al VIH y las muy importantes diferencias en la forma de presentación clínica y paraclínica de la infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii* en esta población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez F, Bandi V, Stager C, Guntupalli KK. Detection of *Pneumocystis carinii* in tracheal aspirates of intubated patients using calcofluor-white (Fungi-Fluor) and immunofluorescence antibody (Genetic Systems) stains. Crit Care Med. 1997; 25: 948-952.
2. Thomas CF, Jr., Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. N Engl J Med. 2004; 350: 2487-2498.
3. Matsumura Y, Shindo Y, Iinuma Y, et al. Clinical characteristics of *Pneumocystis pneumonia* in non HIV patients and prognostic factors including microbiological genotypes.

4. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 1397-405.
5. Damiani C, Le Gal S, Lejeune D, et al. Serum (1->3)-beta-D-glucan levels in primary infection and pulmonary colonization with *Pneumocystis jirovecii*. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 2000-2002.
6. Tasaka S, Tokuda H. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother*. 2012; 18: 793-806.
7. Limper AH, Hoyte JS, Standing JE. The role of alveolar macrophages in *Pneumocystis carinii* degradation and clearance from the lung. *J Clin Invest*. 1997; 99: 2110-2117.
8. Vassallo R, Standing JE, Limper AH. Isolated *Pneumocystis carinii* cell wall glucan provokes lower respiratory tract inflammatory responses. *J Immunol*. 2000; 164: 3755-3763.
9. Benfield TL, Vestbo J, Junge J, Nielsen TL, Jensen AB, Lundgren JD. Prognostic value of interleukin-8 in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 1058-1062.
10. Toper C, Rivaud E, Daniel C, Cerf C, Parquin F, Catherinot E, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV infected patients: a study of 41 cases. *Rev Pneumol Clin*. 2011; 67: 191-198.
11. Reid AB, Chen SC, Worth LJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV infected patients: new risks and diagnostic tools. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24: 534-44.
12. Martin SI, Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9: S227-33.
13. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA*. 1992; 267: 832-837.
14. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 795-799.
15. Ward MM, Donald F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 780-789.
16. Krajicek BJ, Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clin Chest Med*. 2009; 30: 265-278.
17. Komano Y, Harigai M, Koike R, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 305-312.
18. [www.pneumotox.org](http://www.pneumotox.org)
19. Toper C, Rivaud E, Daniel C, Cerf C, Parquin F, Catherinot E, Honderlick P, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV infected patients: a study of 41 cases. *Rev Pneumol Clin*. 2011; 67: 191-198.
20. Ainoda Y, Hirai Y, Fujita T, Isoda N, Totsuka K; Analysis of clinical features of non HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Infect Chemother*. 2012; 18: 722-728.
21. Drewes J, Labra W A, Tenorio J. Neumonía por *Pneumocystis*: reporte de un caso de evolución fulminante y actualización de su etiología. *Rev Chil Rad*. 2004; 10: 172-175.
22. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia *Infect Dis Clin N Am*. 2010; 24: 107-138.
23. de Oliveira A, Unnasch TR, Crothers K, et al. Performance of a molecular viability assay for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57: 169-76.
24. Mühlethaler K, Bögli-Stuber K, Wasmer S, von Garnier C, Dumont P, Rauch A, et al. Quantitative PCR to diagnose *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV patients. *Eur Respir J*. 2012; 39: 971-8.
25. Larsen HH, Huang L, Kovacs JA, et al. A prospective, blinded study of quantitative touch-down polymerase chain reaction using oral-wash samples for diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV infected patients. *J Infect Dis*. 2004; 189: 1679-83.
26. Held J, Koch MS, Reischl U, et al. Serum (1->3)-beta-D-glucan measurement as an early indicator of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and evaluation of its prognostic value. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 595-602.
27. Marty FM, Koo S, Bryar J, Baden LR. (1->3)beta-D-Glucan assay positivity in patients with *Pneumocystis (carinii) jirovecii* pneumonia. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 70-72.
28. Moon SM, Kim T, Sung H, et al. Outcomes of moderate to severe *Pneumocystis pneumonia* treated with adjunctive steroid in non-HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 4613-8.
29. De Castro N, Pavie J, Lagrange-Xélot M, Molina JM. Pneumocystose chez les patients d'onco-hématologie : est-ce inévitable ?; *Revue des Maladies Respiratoires*. 2007; 24: 741-750.

# Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* secundaria al uso de terapia biológica con adalimumab

## *Pneumocystis jirovecii* pneumonia secondary to biological therapy with adalimumab

Fernando Vela Lozada, MD<sup>(1)</sup>; Darío Londoño Trujillo, MD, MSc<sup>(2)</sup>; Juan Carlos Rojas, MD<sup>(3)</sup>

---

### RESUMEN

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa ofrecen un blanco terapéutico estratégico que contrasta con los agentes inmunosupresores tradicionales usados en el tratamiento de múltiples enfermedades inflamatorias. Estos agentes biológicos tienen un alto impacto en la disminución de signos y síntomas, así como en la recuperación de la capacidad funcional de gran variedad de enfermedades de etiología autoinmune. A partir de datos obtenidos de estudios epidemiológicos y clínicos se determinó el incremento en la susceptibilidad de infecciones secundario al bloqueo en la producción de distintas citocinas; con el uso de inhibidores estos se han reportado gran cantidad de infecciones, principalmente granulomatosas y micóticas. Se expone un caso de neumonía por *P. jirovecii* en una paciente que recibía tratamiento con adalimumab.

**Palabras clave:** *Pneumocystis jirovecii*, adalimumab, neumonía, inmunocompromiso.

### ABSTRACT

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors offer a strategic therapeutic target in stark contrast with traditional immunosuppressant agents used in the treatment of multiple inflammatory diseases. These biological agents have a high impact on the reduction of signs and symptoms, as well as on the functional recovery of a great variety of diseases of autoimmune etiology. It has been determined, on the basis of data from epidemiological and clinical studies, that there is an increased susceptibility to infections secondary to inhibition of the production of different cytokines; a great variety of infections, especially of the granulomatous and fungal types, have been reported with the use of TNF- $\alpha$ . We report a case of *P. jirovecii* pneumonia in a female patient who received treatment with adalimumab.

**Keywords:** *Pneumocystis jirovecii*, adalimumab, pneumonia, immune compromise.

*Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):43-46*

---

### REPORTE DE CASO

Paciente de género femenino, de 66 años de edad, con antecedente de espondilitis anquilosante HLA B27 positivo, diagnosticada en noviembre del 2010 y en tratamiento con terapia biológica con inhibidor de factor

de necrosis tumoral alfa tipo adalimumab, en dosis de 40 mg IV cada 15 días, recibiendo dos dosis, la última tres semanas previas a la consulta en urgencias.

Consultó por cuadro clínico de una semana de evolución consistente en tos con expectoración

---

<sup>(1)</sup> Residente Tercer Año de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

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

<sup>(3)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Juan Carlos Rojas. Correo electrónico: jrojaspuentes@gmail.com

**Recibido:** 23-02-2013. **Aceptado:** 3-03-2013.

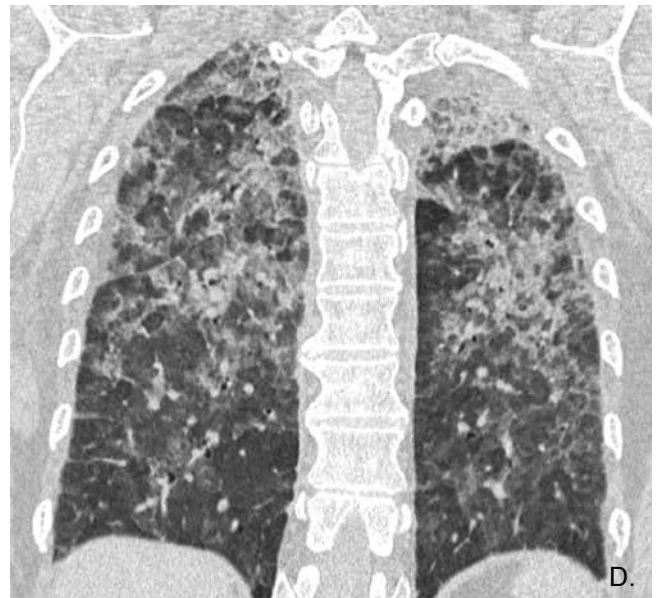
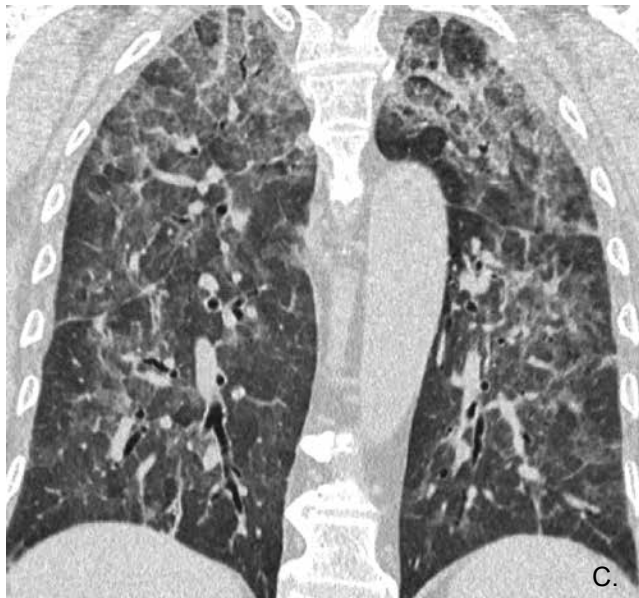


amarillenta, dificultad respiratoria progresiva, fiebre y malestar general. Al examen físico de ingreso se observó taquicárdica, taquipneica y estertores espiratorios generalizados. Entre los paraclínicos: hemograma con leucocitos de  $7.500 \times \text{mm}^3$ , linfocitos  $1.100 \times \text{mm}^3$ , neutrófilos  $6.400 \times \text{mm}^3$ , plaquetas  $305.000 \times \text{mm}^3$ , hemoglobina  $14,4 \text{ g/dL}$ , hematocrito  $41,8\%$ , VSG  $18 \text{ mm/h}$ , creatinina  $1,24 \text{ mg/dL}$ , BUN  $26,7 \text{ mg/dL}$ , PCR  $12,1 \text{ mg/L}$ .

Una tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución mostró extensa opacidad en vidrio

esmerilado diseminada de manera difusa en ambos pulmones cuya profusión era ligeramente mayor en los lóbulos superiores (figura 1: A y B); en esta localización, y en menor grado en algunas áreas de los lóbulos inferiores, se acompañaba de engrosamiento liso de los septos inter e intralobulillares configurando un patrón en adoquín desordenado (figura 1: C y D) sin focos de consolidación.

Se realizó broncoscopia y se hizo lavado broncoalveolar con tinciones de metenamina argéntica (Gomori-Grocott) y Giemsa positivas para



**Figura 1.** Cortes coronales de la TAC de alta resolución.

*Pneumocystis jirovecii*, por lo cual se inició tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol, y se obtuvo respuesta clínica adecuada.

## DISCUSIÓN

Alrededor de 400.000 personas en el mundo reciben terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , del inglés Tumoral Necrosis Factor  $\alpha$ ) por indicaciones clínicas que incluyen artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante (1).

Los inhibidores del TNF- $\alpha$  ofrecen un blanco terapéutico estratégico que contrasta con los agentes inmunosupresores tradicionales usados en el tratamiento de múltiples enfermedades inflamatorias. Estos agentes biológicos tienen un alto impacto en la disminución de los signos y síntomas así como en la recuperación de la capacidad funcional de una gran variedad de enfermedades de etiología autoinmune. A partir de datos obtenidos de estudios epidemiológicos como CORONA (1), LORHEN, el registro de biológicos alemán (2) y de estudios clínicos se determinó el incremento en el número de infecciones; en promedio del 22,6% al 28,3% de los pacientes tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa presentan algún tipo de infección en contraste con el 6,8% de los pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una condición potencialmente fatal que ocurre en individuos inmunocomprometidos. *P. jirovecii* fue recientemente clasificado como un hongo debido a las características y composición de su pared celular y a la secuencia de nucleótidos y, hasta la fecha, más de 60 diferentes tipos se han identificado por técnicas moleculares; es resistente a la terapia antifúngica y no crece en medios micóticos; su mecanismo primario de transmisión no está del todo aclarado y entre las teorías se incluye transmisión por aerosoles produciendo un estado de latencia en el hospedero (3, 4).

El diagnóstico inicial se debe sospechar por la clínica y los hallazgos radiológicos y se confirma por la demostración del organismo con tinciones especiales o PCR en muestras de esputo inducido o lavado broncoalveolar. El microorganismo tiene la capacidad de inactivar la actividad fagocítica en los macrófagos alveolares, así como inducir la apoptosis por la activación de la caspasa 9 por poliaminas. En modelos animales la inhibición del TNF- $\alpha$  condiciona mayor

número de infecciones por este germen con estadios más severos. Al realizar una revisión de la literatura se encontraron los siguientes datos:

- Casos de *P. jirovecii* reportados por la FDA AERS (Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System) desde enero de 1998 a septiembre de 2002: ninguno.
- Casos reportados en la literatura asociados con infliximab (5-9): cinco.
- Casos asociados con infliximab y etanercept descritos por la FDA Arthritis Advisory Committee (10): diez con infliximab y cinco con etanercept.
- Casos por adalimumab reportados en seguridad postmarketing por Abbott farmacéutica: dos.

Kaur y colaboradores reportaron 84 casos de neumonía por *P. jirovecii* en pacientes tratados con infliximab entre los años 1998 y 2003 (11) y encontraron que el tiempo medio entre la primera administración de infliximab y el inicio de la sintomatología fue de 21 días, con una mortalidad del 27%, aclarando que la mayoría de los pacientes recibieron concomitantemente otros inmunomoduladores como metotrexate y prednisona. En un estudio de casos y controles se determinaron como factores de riesgo para neumonía por *P. jirovecii* en pacientes tratados con infliximab, la edad avanzada (mayor de 65 años), enfermedad pulmonares coexistentes y altas dosis de esteroides. Por tal razón, se recomienda la profilaxis antibiótica en pacientes tratados con inhibidores TNF- $\alpha$  que reciben adicionalmente dosis altas de esteroides u otra terapia inmunosupresora (12). El curso clínico es muy diferente al observado en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana debido a su más rápida progresión y mayor compromiso del parénquima pulmonar encontrado en estudios radiológicos que finalmente condicionan una mayor mortalidad. En resumen, se presenta un caso de neumonía por *P. jirovecii* con buena respuesta al tratamiento antibiótico con trimetoprim/sulfametoxazol.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maury E, Hochberg M, Cassell S et al. Rheumatoid arthritis patients on TNF blockers have higher rates of infections. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52 (supplement): S547eS548 [abstract].
2. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52: 3403e3412.
3. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978; 61: 35-41.

4. Dohn MN, White ML, Vigdorth EM, Ralph Buncher C, Hertzberg VS, Baughman RP, et al. Geographic clustering of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1617-21.
5. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis carinii* pneumonia with oral candidiasis after infliximab therapy for Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49: 1458e1460. 2:1481-4.
6. Minee RC, Stokkers P, Riemens SC & Hommes DW. *Pneumocystis pneumonia* during infliximab for active Crohn's colitis. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2005; 149: 2290e2295.
7. Velayos FS, Sandborn WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004; 10:657e660.
8. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 951e952.
9. Ljung T, Karlen P, Schmidt D et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849e853.
10. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting. Fecha de acceso: June 2001. Disponible en: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2.htm);
11. Kolls JK, Lei D, Vazquez C, Odom G, Summer WR, Nelson S, et al. Exacerbation of murine *Pneumocystis carinii* infection by adenoviral-mediated gene transfer of a TNF inhibitor. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997; 16: 112-8.
12. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jirovecii (carinii)* pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci*. 2007; 5-75.

# Edema pulmonar por presión negativa secundario a parálisis bilateral de cuerdas vocales en postoperatorio de tiroidectomía total

## *Negative pressure pulmonary edema secondary to bilateral vocal cord paralysis after total thyroidectomy*

Margarita María Reyes Silva, MD<sup>(1)</sup>; Alirio Rodrigo Bastidas Goyes, MD<sup>(2)</sup>

---

### RESUMEN

El edema pulmonar por presión negativa es una condición grave que puede asociarse a parálisis aguda de cuerdas vocales bilateral, y requiere del conocimiento fisiopatológico y clínico que permita la realización de un correcto diagnóstico y la instauración del tratamiento adecuado. Se presenta el caso de una paciente con edema pulmonar por presión negativa asociado a cirugía de tiroides, con recuperación exitosa.

**Palabras clave:** tiroidectomía, cuerdas vocales, periodo postoperatorio, edema pulmonar, presión negativa.

### ABSTRACT

Negative pressure pulmonary edema is a serious condition that can accompany acute bilateral vocal cord paralysis. Pathophysiologic and clinical knowledge is required for correct diagnosis and adequate treatment. We present the case of a female patient with negative pressure pulmonary edema associated with thyroid surgery, whose recovery was successful.

**Keywords:** thyroidectomy, vocal cords, postoperative period, pulmonary edema, negative pressure.

*Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):47-52*

---

### INTRODUCCIÓN

El edema pulmonar por presión negativa (EPPN) es una complicación debida a la obstrucción aguda o a la liberación de la obstrucción crónica de la vía aérea superior. Ocurre generalmente en el postquirúrgico inmediato de los pacientes que cursan con alguna de estas condiciones (1). Se ha informado una incidencia entre el 0,05% al 0,1% de todas las

prácticas anestésicas y hasta del 11% de todos los pacientes que requieren una intervención activa para el manejo de obstrucciones de la vía aérea (2). Las complicaciones fatales pueden llegar a ser hasta del 40%, de ahí, que tener presente su fisiopatología, los hallazgos diagnósticos para un reconocimiento temprano y las medidas para un tratamiento adecuado es crucial para mejorar la calidad en la atención de los sujetos que lo padecen (3-5). Se presenta

---

<sup>(1)</sup> Residente de Medicina Interna Nivel II. Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Medicina Interna – Neumología – Epidemiología Clínica. Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Margarita Reyes Silva. Correo electrónico: mmreyesr@hotmail.com

**Recibido:** 13-04-2013. **Aceptado:** 24-05-13.



un caso de EPPN asociado a parálisis bilateral de cuerdas vocales en una paciente en postoperatorio de tiroidectomía total, a fin de recordar los aspectos más importantes de esta condición, así como, la importancia de la prevención de las lesiones del nervio laríngeo recurrente y la necesidad de una vigilancia postquirúrgica cuidadosa en sujetos con factores de riesgo y cirugía de vías aerodigestivas (6).

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de género femenino, de 36 años de edad, con historia de cinco meses de disfonía y aparición de masa en región cervical anterior con ecografía de tiroides que mostró dos lesiones nodulares en la glándula tiroidea; la primera de 12x16 mm de diámetro, localizada en la unión del istmo con lóbulo izquierdo, hipoecoica, de bordes bien definidos con calcificaciones en su interior y la segunda de 8x11 mm en localización antero-inferior del lóbulo izquierdo, ecogénica, de bordes regulares y con halo hipoecoico compatible con bocio multinodular. El perfil hormonal tiroideo fue normal. En sus antecedentes médicos narró rinitis alérgica sin tratamiento; los síntomas relacionados con apnea del sueño, antecedentes de alteraciones anatómicas faciales y procedimientos quirúrgicos en cara y cuello fueron negativos.

Fue programada para hemitiroidectomía izquierda; en los estudios pre-operatorios la radiografía de tórax fue normal y los análisis de química sanguínea, el cuadro hemático y los tiempos de coagulación no mostraron alteraciones. En cirugía se encontró, además de los hallazgos ecográficos, glándula tiroidea con múltiples microquistes en el lóbulo derecho y adenomegalias en nivel VI, llevándose a tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central bajo la sospecha de proceso maligno tiroideo. Después de la extubación y durante el postoperatorio inmediato, tuvo dificultad respiratoria asociada a estridor laríngeo, agitación psicomotora y disminución progresiva en oximetría de pulso con uso de músculos accesorios de la respiración y estertores en ambos campos pulmonares, de ahí que requiriera reintubación oro traqueal y soporte ventilatorio, titulación de presión positiva al final de la espiración y traslado a la unidad de cuidado intensivo (UCI).

A su ingreso a UCI la presión arterial fue de 116/71 mm Hg, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minutos, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura 36°C, saturación de

oxígeno del 100% con intubación oro traqueal fijada a 22 cm y soporte ventilatorio en SIMV + PS 12, PEEP 10, VC: 400, FIO<sub>2</sub> 70%. El tubo tenía secreciones muco-sanguinolentas espumosas, en cuello herida transversal en región anterior cubierta, sin evidencia de sangrado activo, sin hematoma ni deformidades, los pulsos carotídeos estaban presentes y simétricos; a la auscultación cardíaca se encontraba con ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos ni extratonos; a la auscultación pulmonar se hallaron estertores diseminados en ambos campos pulmonares, sin sibilancias; abdomen normal, extremidades sin edemas y llenado capilar menor a dos segundos y examen neurológico con efecto de sedación con RASS -1 sin hallazgos de focalización.

Se realizó estudio complementario con electrocardiograma de doce derivaciones normal, gases arteriales con pH 7,33, PCO<sub>2</sub> 40.9 mm Hg, PO<sub>2</sub> 96,6 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 21,5 mm Hg, SO<sub>2</sub> 97%, BE -4, lactato 1,7, AG 14,2, fracción inspirada de oxígeno 0,7, electrolitos con sodio 138 meq/L, potasio 4,38 meq/L, cloro 102,3 meq/L, calcio 8,1 meq/L, magnesio 1,57 meq/L, albúmina 3,83 g/dL y troponina ultrasensible 0,004 ng/mL (hasta 0,014). La radiografía de tórax corresponde a la figura 1.

El ecocardiograma transtorácico reportó buena función sisto-diafólica biventricular con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 78% e insuficiencia mitral mínima, PsAP 25 mm Hg. Recibió tratamiento con dosis única de furosemida endovenosa, esteroide parenteral (dexametasona) y reposición hormonal y electrolítica acorde con su patología con L-tiroxina, gluconato de calcio, carbonato de calcio + vitamina D y calcitriol. La evolución clínica fue adecuada y la paraclínica con normalización del estado ácido-base, oxigenación y desaparición de infiltrados en la radiografía de tórax (figura 1 Panel C). Se realizó extubación exitosa y la nasofibrolaringoscopia posterior mostró inmovilidad de cuerdas vocales bilateral en posición paramediana (figura 2).

Después de 24 horas de observación postextubación fue trasladada a salas de hospitalización para rehabilitación fonoaudiológica. El reporte patológico de lóbulo izquierdo de tiroides comprobó carcinoma papilar de tiroides variante folicular sin invasión vascular, en contacto con la cápsula tiroidea y el músculo estriado peritiroideo libre de lesión, lóbulo derecho e istmo con tiroiditis linfocítica crónica de Hashimoto y ganglios libres de tumor.

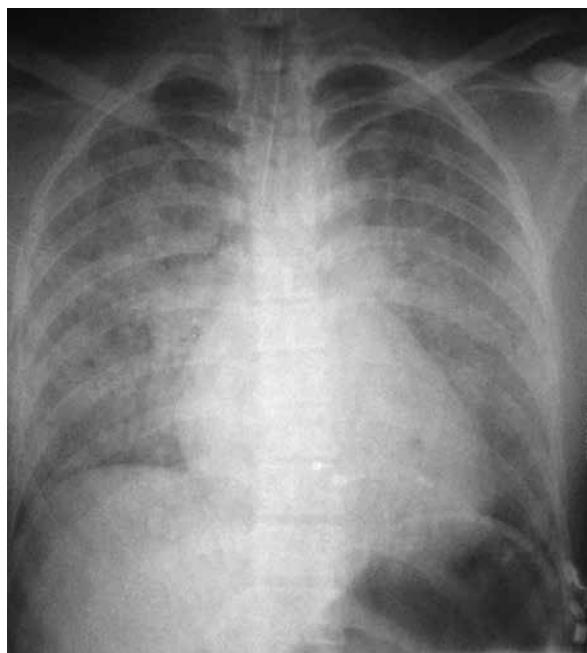




A.



C.

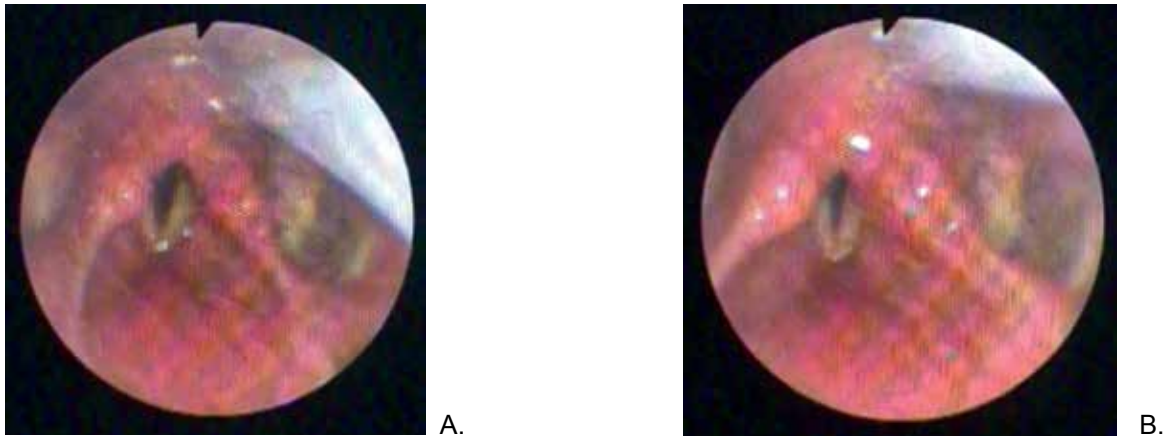


B.

**Figura 1.** Panel A: Radiografía posteroanterior de tórax antes de cirugía con parénquima pulmonar y silueta cardíaca normal; Panel B: radiografía antero posterior de tórax en post operatorio inmediato con imágenes de ocupación alveolar en cuatro cuadrantes, silueta cardio-mediastínica normal y visualización de tubo oro traqueal en tráquea a 4 cm de la carina, Panel C: Radiografía de tórax 24 horas posterior a ventilación mecánica con parénquima pulmonar con desaparición de infiltrado pulmonares.

## DISCUSIÓN

Moore y Binger (7) describieron por primera vez el edema pulmonar por presión negativa en perros. De otra parte, en 1924 Warren describió la primera correlación fisiopatológica entre la presión negativa y el desarrollo de edema pulmonar; sin embargo, no fue sino hasta 1973 cuando Capitano y Travis describieron la presencia de edema pulmonar en niños con epiglotitis y *croup* (2, 7). En 1977 Oswalt mostró por primera vez este fenómeno en adultos asociado a obstrucción aguda grave de la vía aérea (2) y posteriormente se han descrito múltiples casos asociados más frecuentemente a laringo-espasmo, así como también con otras condiciones como parálisis de cuerdas vocales (5), broncoespasmo severo (3), tumores de laringe, estrangulación, casi ahogamiento, mordedura de tubo endotraqueal durante la ventilación mecánica, posterior a drenaje de neumotórax o derrame pleural masivo, apnea del sueño, entre otras (4). Así mismo, se han descrito factores de riesgo que pueden estar asociados con la aparición de EPPN como: cuello corto, obesidad, acromegalia, índices elevados de intubación difícil, obstrucción mecánica de cánula orotraqueal, historia de apnea obstructiva del sueño, lesiones o anomalías nasofaríngeas (8), individuos jóvenes con masa muscular acentuada (capaces de generar una presión negativa intra-pleural hasta  $-100$  cm  $H_2O$ ) y cirugía del tracto aerodigestivo (7).



**Figura 2.** Fotos A y B: parálisis de cuerdas vocales bilaterales en posición paramediana, cierre glótico incompleto sin lesiones en borde libre.

En el caso, la aparición abrupta de signos de dificultad respiratoria, estridor laríngeo y parálisis de cuerdas vocales asociados a secreciones rosadas espumosas en el tubo, estertores en ambos campos pulmonares e imágenes radiográficas en tórax de ocupación alveolar de rápida progresión en una paciente joven sin patología previa, sugiere el desarrollo de edema pulmonar por presión negativa (2, 4). La ausencia de hematomas expansivos en cuello o de evidencia clínica de reacción anafiláctica, y la demostración de una función cardíaca normal sin presencia de eventos isquémicos o arritmias, descarta otras posibles etiologías de edema pulmonar postoperatorio (4).

Desde la perspectiva fisiopatológica el edema pulmonar de presión negativa se considera no cardiogénico sin daño alveolar difuso (9), y se clasifica en dos tipos: tipo I asociado a obstrucción aguda de la vía aérea y tipo II secundario a liberación de la obstrucción crónica (7). En el EPPN tipo I inicialmente hay una obstrucción de la vía aérea que genera una negativización significativa de la presión intrapleural disminuyendo de -3 a 10 cm de H<sub>2</sub>O (rango normal) hasta -50 a -100 cm de H<sub>2</sub>O produciendo aumento del retorno venoso sistémico con elevación de las presiones capilares pulmonares. Al mismo tiempo y en relación con la interdependencia ventricular, hay incremento en la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo con disminución del retorno por las venas pulmonares a la aurícula izquierda, lo que lleva a la movilización rápida del fluido intra-vascular primero al intersticio y luego al espacio alveolar produciendo el edema pulmonar. Además, la hipoxemia

secundaria a la obstrucción de la vía aérea lleva a un aumento de la resistencia vascular pulmonar y a la estimulación del sistema simpático con vasoconstricción periférica sistémica, que a su vez incrementa la postcarga del ventrículo izquierdo y aún más el volumen en el sistema vascular pulmonar, genera más trasudado en los espacios alveolares aumenta el shunt intrapulmonar y hay mayor hipoxemia (2). En los casos de obstrucción crónica de la vía aérea se genera un nivel de autopresión positiva al final de la espiración, con aumento del volumen pulmonar espiratorio final como medida compensatoria. Cuando se mejora la obstrucción, desaparecen súbitamente estas adaptaciones llevando a una presión intrapulmonar negativa que genera trasudación intersticial y alveolar configurando el EPPN tipo II (2, 4).

Las causas relacionadas con la aparición de EPPN están clasificadas según su fisiopatología; el laringoespasmopostextubación, la epiglotitis, el *croup*, el cuerpo extraño laríngeo, la estrangulación, la obstrucción del tubo endotraqueal, el tumor laríngeo, el bocio, el casi-ahogamiento, la succión directa de la cánula endotraqueal o adaptadores, la auto-extubación, la maniobra de Müller y la parálisis de cuerdas vocales se relacionan con el tipo I, mientras que la amigdalectomía o adenoidectomía, la exéresis de tumor en la vía aérea, la corrección de estenosis coanal, la resección de úvula hipertrófica redundante (7), la rino-septoplastia (10) entre otros procedimientos de vía aerodigestiva se asocian con el tipo II.

De otro lado, la incidencia de EPPN tipo I oscila desde 9,6% hasta 12% y en el tipo II es 44%; el tipo

I EPPN es más frecuente en individuos jóvenes, sanos y atléticos, con un ligero predominio masculino, mientras que el tipo II EPPN se ve en los extremos de las edades. La tasa de mortalidad global está entre el 10% al 40% (4).

La tiroidectomía a la cual fue llevada la paciente, es la causa más relacionada con parálisis aguda de las cuerdas vocales siendo este último un factor asociado a la aparición de EPPN. La frecuencia de parálisis de cuerda vocal en tiroidectomía oscila entre el 20% al 40% (11, 12) y el compromiso bilateral entre el 0,5% al 5%, porcentajes que varían según la extensión de la resección quirúrgica teniendo mayor riesgo de padecerla los sujetos llevados a cirugía por cáncer, enfermedad de Graves, re intervención y poca experiencia del equipo quirúrgico (6). El diagnóstico en este caso se realizó a través de nasofibrolaringoscopia y se puede complementar con electromiografía laríngea para confirmar la lesión del nervio laríngeo recurrente (12). En la paciente del caso, la parálisis de cuerda vocal fue en posición paramediana, que es la más descrita, pues se presenta hasta en un 78% y es superior a la parálisis en posiciones mediana e intermedia (11).

El diagnóstico de edema pulmonar por presión negativa es de exclusión, de ahí que deben descartarse otras causas de edema pulmonar postoperatorio como el edema cardiogénico y otros tipos de edema pulmonar no cardiogénico (neurogénico, sobrecarga de líquidos, anafilaxia, insuficiencia linfática (2) y SDRA (4). Se ha propuesto el gradiente albúmina líquido de edema y plasma para diferenciar el edema pulmonar hidrostático y el edema por aumento de la permeabilidad capilar; un gradiente menor de 0,65 sugiere edema hidrostático y uno mayor de 0,75, indica edema pulmonar por permeabilidad aumentada (2).

El tratamiento se basa en la regulación de las presiones en la vía aérea, aunque adicionalmente en el EPPN tipo I se requiere aliviar la obstrucción según la causa subyacente para así mejorar la hipoxemia. La presión positiva en la vía aérea mediante ventilación mecánica invasiva o no invasiva es el pilar del tratamiento; además, pueden administrarse diuréticos a menos que el paciente esté hipovolémico, medidas suficientes en la mayoría de los pacientes con EPPN (2). Cuando hay estridor, el uso de corticosteroides ha mostrado reducción en el edema laríngeo y el requerimiento de reintubación (13). La evolución con desaparición de infiltrados pulmonares, con la

instauración de presión positiva en la vía aérea y diurético en las primeras 48 horas como se describe en el caso, es el curso habitual de los edemas pulmonares no cardiogénicos asociados con cambios de presión; aunque algunos tardan más en recuperarse este retraso generalmente está asociado con diagnóstico y tratamiento tardíos (4).

No hay intervención demostrada que prevenga el EPPN, pero se ha planteado el beneficio de algunas medidas dirigidas a evitar las causas, como la irritación de la laringe (2), el uso de relajante muscular intra-operatorio, lidocaína tópica o inhalada, el despeje de secreciones en la vía aérea, el uso profiláctico de esteroides (13), la utilización de C-PAP en pacientes de alto riesgo (14) y, como en el caso expuesto, la identificación y preservación del nervio laríngeo recurrente por el cirujano con monitorización por electromiografía de estimulación laríngea (1, 6).

## CONCLUSIÓN

El edema pulmonar por presión negativa es una complicación grave que puede ocurrir en pacientes con parálisis aguda de cuerdas vocales asociada a cirugía de tiroides. Por ende, es necesario que el equipo médico (cirujanos, anestesiólogos e intensivistas) conozcan los factores de riesgo, la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento oportuno para lograr recuperaciones exitosas y disminuir el riesgo de complicaciones y mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kim WH, Ryu S a. Acute pulmonary edema secondary to upper airway obstruction by bilateral vocal cord paralysis after total thyroidectomy -A case report-. Korean J Anesthesiol. 2012; 62: 387-90.
2. Bhaskar B, Fraser JF. Negative pressure pulmonary edema revisited: Pathophysiology and review of management. Saudi J Anaesthesia [Internet]. 2011; 5: 308-13.
3. Krodel DJ, Bittner E a, Abdunour R-EE, Brown RH, Eikermann M. Negative pressure pulmonary edema following bronchoscopy. Chest. 2011; 140: 1351-4.
4. Bajwa SS, Kulshrestha A. Diagnosis, prevention and management of postoperative pulmonary edema. Ann Med Health Sciences Research. 2012; 2: 180-5.
5. Kim WH, Ryu SA. Acute pulmonary edema secondary to upper airway obstruction by bilateral vocal cord paralysis after total thyroidectomy -A case report-. Kor J Anesthesiol. 2012; 62: 387-90.
6. Aissaoui Y, Kichna H, Boughalem M, Drissi Kamili N. Acute negative pressure pulmonary edema: illustration from a unusual clinical case following a postoperative recurrent laryngeal

- nerve palsy. *Ann Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2012; 31: 481-3.
7. Orantes C, López SC, Ortiz JG. Edema agudo de pulmón por presión negativa, reporte de caso y revisión de literatura. *Medicrit Revista De Medicina Interna y Crítica*. 2008; 5 (3): 103-7.
  8. Demaría DA. Edema pulmonar a presión negativa. Una complicación anestésica. *Rev Argent Anesthesiol*. 2008; 66: 173-81.
  9. Revelly J, Chiolero R, Vock P. Clinical and radiologic learning. *Radiographics*. 1999; 19: 1507-31.
  10. García de Hombre AM, Cuffini A, Bonadeo A. Negative pressure pulmonary oedema after septoplasty. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*. SEGO; 2012; 2011-3.
  11. Ahmad S, Muzamil A, Lateef M. A Study of incidence and etiopathology of vocal cord paralysis. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*. 2002; 54: 294-6.
  12. Pinto JA, Godoy LBDM, Marquis VWP, Sonego TB, Leal CDFA. Bilateral vocal fold immobility: diagnosis and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2011; 77: 594-9.
  13. McCaffrey J, Farrell C, Whiting P, Dan A, Bagshaw SM, Delaney AP. Corticosteroids to prevent extubation failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2009; 35: 977-86.
  14. Pathak V, Rendon ISH, Ciubotaru RL. Recurrent negative pressure pulmonary edema. *Clinical Medicine & Research*. 2011; 9: 88-91.

# Neumomediastino

## *Pneumomediastinum*

Jorge Alberto Carrillo Bayona, MD<sup>(1)</sup>; Arnaldo Brito Araújo<sup>(2)</sup>; Adriana Morales Cárdenas<sup>(3)</sup>; Ingrid Martínez, MD<sup>(4)</sup>; Fredy Luna, MD<sup>(5)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):53-56*

### INTRODUCCIÓN

El término neumomediastino describe la presencia de aire libre en el mediastino (1). El neumomediastino puede ser primario (espontáneo) o asociado a entidades torácicas o extratorácicas que incluyen infecciones (mediastinales o cervicales), trauma (vía aérea, esófago) y enfermedad pulmonar (asma) (1-3). La presencia de neumomediastino en los estudios de imágenes requiere un análisis clínico-radiológico que permita definir su naturaleza (primaria o secundaria) (1).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación clínica más frecuente de neumomediastino espontáneo es el dolor torácico de características pleuríticas (54%), seguido por disnea (39%), tos (32%) y odinofagia (4). En el neumomediastino secundario las manifestaciones clínicas están relacionadas con la enfermedad o condición de base.

En el examen físico los hallazgos más frecuentes son el enfisema subcutáneo de localización cervical y a nivel de fosas supraclaviculares (50%), en otras localizaciones (32%), el edema de tejidos blandos del cuello (14%) y la presencia de cianosis e ingurgitación yugular (4). Otro de los hallazgos corresponde al “signo de Hamman”, que consiste en la

auscultación de un “crujido” sincrónico con los latidos del corazón, que aumenta con la inspiración y en decúbito lateral izquierdo (5, 6). En el electrocardiograma se observa bajo voltaje en todas las derivaciones y cambios inespecíficos tanto en la onda T como en el segmento ST.

### FISIOPATOLOGÍA

El neumomediastino espontáneo se relaciona con un cambio súbito de presión en la cavidad torácica, que genera ruptura alveolar y fuga de aire al mediastino a través del intersticio peribroncovascular (1).

Las condiciones que se asocian con mayor asiduidad al neumomediastino espontáneo son los episodios de emesis (36%) y crisis asmática (21%) (4). En los pacientes asmáticos, el neumomediastino es secundario al atrapamiento de aire por disminución del calibre de la vía aérea o taponos mucosos. Este fenómeno genera sobredistensión del tejido pulmonar, alteración de la pared alveolar y, finalmente, salida de aire al espacio extra-alveolar (1).

Se ha reportado una incidencia de 2% a 5% de casos (7, 8) de neumomediastino en episodios agudos de asma. La prevalencia de neumomediastino en asmáticos es de 0,2% a 0,3% y predomina en varones (9). Se calcula que 1 de cada 20.000 pacientes

<sup>(1)</sup> Médico Radiólogo. Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Estudiante XII Semestre. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

<sup>(3)</sup> Estudiante XII Semestre. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia..

<sup>(4)</sup> Fellow Neumología. Médica Internista. Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

<sup>(5)</sup> Residente Medicina Interna. Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Jorge Carrillo Bayona. Correo electrónico: jorcarb@hotmai.com

**Recibido:** 04-03-2013. **Aceptado:** 11-04-2013.



con crisis asmática presenta neumomediastino (4). En la serie de Eggleston y colaboradores se estudiaron 479 niños con exacerbación aguda de asma que requirieron hospitalización; se documentó neumomediastino en 5,4% de las radiografías de tórax (7). Otras entidades asociadas a neumomediastino espontáneo son: tos intensa, EPOC, fibrosis quística, actividad física intensa y maniobras de Valsalva (1).

En general, la mayoría de casos corresponde a neumomediastino secundario y están relacionados con lesiones del árbol traqueobronquial de origen traumático o iatrogénicas, lesiones del tracto gastrointestinal (traumáticas o iatrogénicas), infecciones de origen cervical, mediastinal, pulmonares o del espacio pleural y extensión de neumotórax al mediastino (1).

### MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS

El diagnóstico de neumomediastino se basa en la identificación de aire extraluminal en los estudios radiológicos (5).

La radiografía de tórax es el estudio inicial en la valoración de pacientes en quienes se sospecha neumomediastino (figura 1). La delimitación de las estructuras anatómicas normales del mediastino por el aire extraluminal confirma el diagnóstico y determina los signos radiológicos asociados (5). Las interfases de la pleura mediastinal con el aire mediastinal y el aire pulmonar adyacente permiten delimitar la pleura mediastinal como una línea radio-opaca fina, lateral a la arteria pulmonar y al arco aórtico. El aire adyacente a los troncos supra-aórticos hace posible la visualización de las paredes de estas estructuras vasculares, lo que se conoce como el signo de la “arteria tubular”. De manera similar, la definición de la pared de los bronquios centrales se denomina signo de la “doble pared bronquial”. Cuando el aire rodea la arteria pulmonar y sus ramas principales se produce un anillo de aire alrededor de esta estructura, que se hace más evidente cuando el aire rodea el segmento mediastinal. La delimitación de la cara superior diafragmática se conoce como el signo del “diafragma continuo”. Otros signos de neumomediastino son: la “V de Naclerio” que ocurre cuando el aire delimita el margen lateral de la aorta descendente extendiéndose lateralmente entre la pleura parietal y la parte medial del hemidiafragma izquierdo y el signo de la “V”, que se da cuando el aire diseña la confluencia de los troncos venosos (10). En población infantil, la presencia de aire

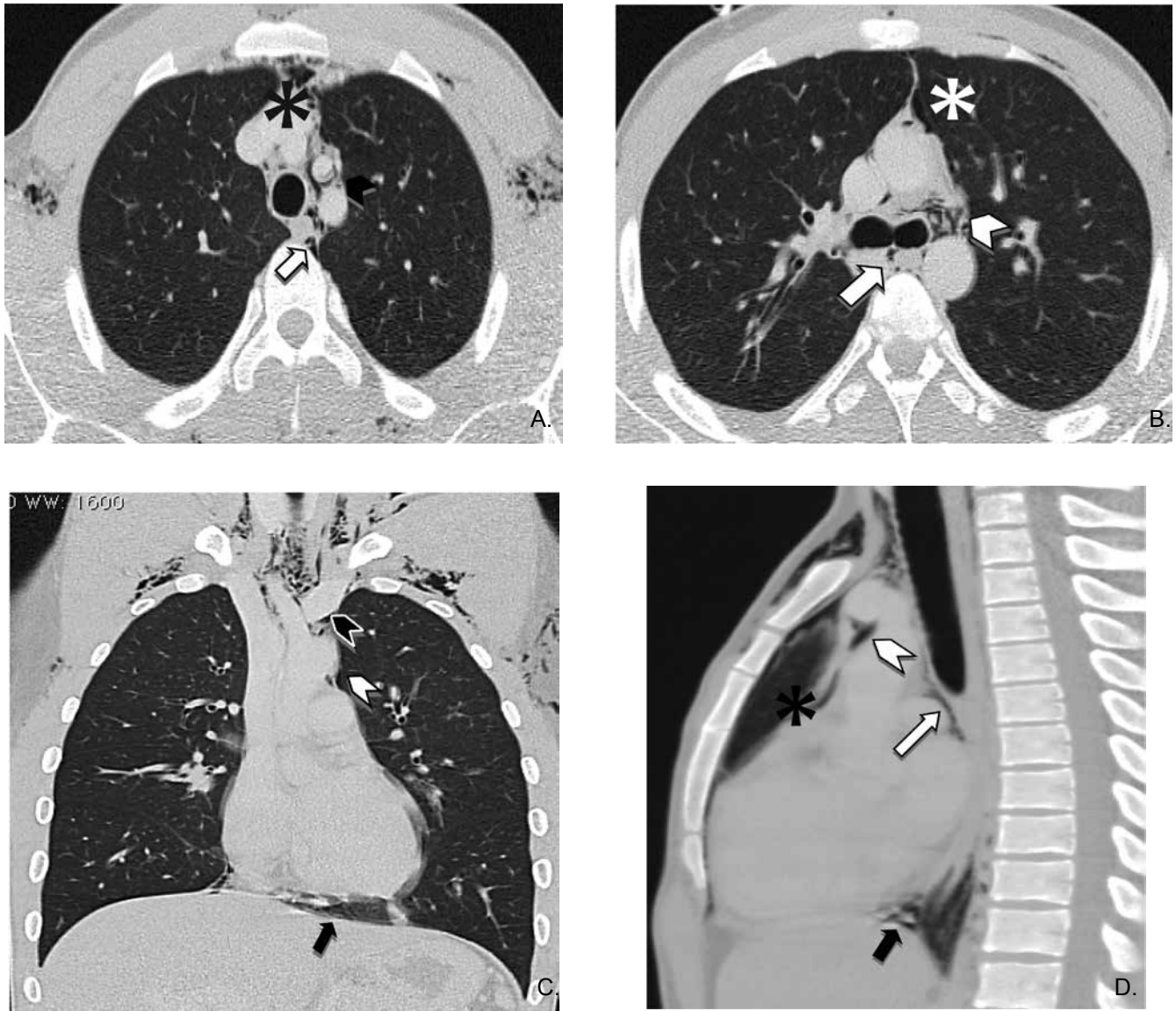


**Figura 1.** Radiografía de tórax donde se aprecia enfisema subcutáneo supraclavicular.

mediastinal desplaza el timo lateralmente y produce el signo denominado “alas de ángel” (5). La extensión apical del aire mediastinal genera el signo del “casquete apical radiolúcido” y puede confundirse con neumotórax (10).

La tomografía computarizada es más sensible y específica que la radiografía de tórax para la detección de neumomediastino (figura 2). El diagnóstico, al igual que con la radiografía de tórax, se basa en la demostración de aire extraluminal. De acuerdo con el volumen éste se puede encontrar aplanamiento del contorno anterior del corazón, compresión de la aurícula derecha, desplazamiento superior del corazón que lo separa del diafragma, dilatación de la vena cava inferior, compresión de los vasos mediastinales y desplazamiento de los bronquios principales (5).

Cáceres y colaboradores, encontraron que solo el 69% de los neumomediastinos evidentes en la tomografía se diagnosticaron con radiografía de tórax (4). En el trabajo de Kaneki y colaboradores (33 pacientes con diagnóstico de neumomediastino espontáneo) el 30% de los casos evidenciados con tomografía, no fueron diagnosticados en la radiografía de tórax.



**Figura 2.** Tomografía de tórax. (A y B) Cortes axiales. (C) Reconstrucción coronal. (D) Reconstrucción sagital. Se observa aire extraluminal en el triángulo mediastial anterior (asterisco), supradiafragmático (flecha sólida), periesofágico (flecha hueca), adyacente a troncos supra-aórticos (cabeza de flecha sólida) y en ventana aortopulmonar (cabeza de flecha hueca).

En el diagnóstico diferencial de neumomediastino se debe considerar: neumopericardio, neumotórax, neumatocele paramediastinal y efecto Mach. La distribución del aire permite hacer la diferenciación entre neumomediastino y neumotórax medial. En el neumomediastino las colecciones de aire son múltiples, lineales y definen estructuras anatómicas mediastinales como la arteria pulmonar, la aorta, el esófago y estructuras de la vía aérea. Por otra parte, el aire mediastinal no se desplaza con los cambios de posición (10).

En el neumopericardio se observa una imagen radiolúcida que rodea el corazón, la aorta ascendente y la arteria pulmonar, sin extenderse al arco aórtico, la tráquea y los grandes bronquios o el cuello (10). El Mach es un efecto retiniano que condiciona la presencia de una banda radiolúcida adyacente al contorno cardíaco, sin que se definan otros signos de neumomediastino o neumopericardio.

Finalmente, es conveniente considerar la posibilidad de la coexistencia de neumomediastino y neumopericardio (10).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Murray JF, Nadel's JA, et al. Pneumomediastinum and Mediastinitis In: Textbook of Respiratory Medicine, Chapter 77. 5th. ed. Saunders; 2010. p. 1836-1858.
2. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. Bull Johns Hopkins Hospital 1939; 64: 1-21.
3. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. Medicine 1944; 23: 281-358.
4. Caceres M, Ali S, Braud R, et al. Spontaneous pneumomediastinum: a comparative study and review of the literature. Ann Thorac Surg. 2008; 86: 962-6.
5. Zylak CM, Standen JR, Barnes GR, Zylak CJ. Pneumomediastinum revisited. Radiographics 2000; 20: 1043-57.
6. Johnson NN, Toledo A, Endom EE. Pneumothorax, pneumomediastinum, and pulmonary embolism. Pediatr Clin N Am. 2010; 57: 1357-1383.
7. Eggleston PA, Ward BH, Pierson WE, Bierson CW. Radiographic abnormalities in acute asthma in children. Paediatrics. 1974; 54: 422-99.
8. Küçükosmanoglu O, Bingöl G, Yılmaz M, Altıntaş D, Güneser S. Pneumomediastinum and pneumopericardium: unusual and rare complications of asthma in a 4 years old girl. Allergol et Immunopathol 2001; 29: 28-30.
9. Bedolla M, Ortiz R, Barrón E, Islas J. Neumomediastino espontáneo asociado con asma casi mortal. Comunicación de un caso. Revista Alergia México 2009; 56: 175-9.
10. Bejvan SM, Godwin JD. Pneumomediastinum: old signs and new signs. AJR. 1996; 166: 1041-1048.

# Apixabán para el tratamiento de la enfermedad embólica venosa

## *Apixaban for the treatment of embolic venous diseases*

Marietta Luz Juan Guardela, MD<sup>(1)</sup>; Darío Londoño Trujillo, MD<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):57-59*

### REFERENCIA

Agnelli G, Buller H, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Ras-kob G, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808.

### PREGUNTA

En pacientes con enfermedad embólica venosa aguda, ¿es la terapia con apixabán, en comparación con la terapia convencional con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y warfarina, eficaz y segura con relación a prevención y recurrencia de la embolia venosa?

### DISEÑO

Experimento clínico, doble ciego, controlado con heparinas de bajo peso molecular, warfarina y apixabán en paciente con enfermedad embólica aguda; trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o ambos.

Análisis estadístico de no inferioridad para los límites superiores predefinidos de los IC 95%, tanto para RR<1,80 y la diferencia de riesgo <3,5 puntos porcentuales.

### CEGAMIENTO

Pacientes y clínicos evaluadores.

### PERIODO DE SEGUIMIENTO

Planeadas 4 años, completadas 4 años.

### LUGAR

358 centros médicos en 28 países.

### PACIENTES

5.400 con diagnóstico confirmado de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar sintomática, mayores de 18 años de edad.

Se excluyeron aquellos con sangrado activo, alto riesgo de sangrado u otras contraindicaciones para manejo con enoxaparina y warfarina, antecedente de cáncer y si se había planeado tratamiento a largo plazo con heparinas de bajo peso molecular, si la enfermedad tromboembólica había sido provocada en ausencia de un factor de riesgo persistente para recurrencias o si existía otra indicación para el uso de anticoagulación plena o antiagregación dual, creatinina mayor a 2,5 mg/dL o depuración de creatinina a menos de 25 mL/min.

### INTERVENCIÓN

- Terapia con apixabán: 10 mg dos veces al día durante los primeros siete días seguido de 5 mg dos veces al día durante seis meses.

<sup>(1)</sup> Residente de primer año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

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

**Correspondencia:** Darío Londoño Trujillo. Correo electrónico: dlondono@javeriana.edu.co

**Recibido:** 13-06-2013. **Aceptado:** 14-07-13.

- Terapia convencional: enoxaparina a dosis de 1 mg por kilogramo de peso cada doce horas por al menos cinco días e inicio de warfarina concomitantemente y continuado durante seis meses.

límites superiores predefinidos de los IC 95%, tanto para RR<1,80 y la diferencia de riesgo <3,5 puntos porcentuales.

**RESULTADOS**

Durante el periodo de agosto 2008 – agosto 2012, con un total de 5.400 pacientes, en 350 centros de salud en 28 países.

**EFFECTIVIDAD**

En comparación con la terapia convencional, la variable principal de eficacia fue la incidencia de recurrencia de enfermedad embólica sintomática o muerte secundaria a enfermedad embólica venosa, ocurrió en 59/2.609 pacientes (2,3%) en el grupo que recibió apixabán comparado con 71/2.635 pacientes del grupo con terapia convencional RR 0,84 (IC95%: 0,6 – 1,18), lo cual demuestra que apixabán no fue inferior a la terapia convencional (p<0,001) para los

**SEGURIDAD**

Episodios de sangrado mayor definidos como descenso de la hemoglobina ≥ 2 g/dL o requerimiento transfusional de ≥ 2 unidades sanguíneas; ocurrió en 0,6% de la población que recibió apixabán y en 1,8% de terapia convencional RR 0,31 (IC95%: 0,17 – 0,55); p<0,001 para superioridad. El sangrado mayor y el sangrado clínicamente significativo no mayor (definido como aquel que no cumple criterio de sangrado mayor pero está asociado con intervención médica, interrupción del medicamento) ocurrió en 4,3% de los pacientes en manejo farmacológico con apixabán en comparación con 9,7% del grupo con terapia convencional RR 0,44 (IC95%: 0,36 – 0,55); p<0,001.

Las tasas de otros efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

**Tabla.** Desenlaces según eficacia y seguridad en grupos con apixabán y terapia combinada.

Desenlace	Apixabán (n=2691)	Terapia convencional (n=2704)	Riesgo relativo (95% IC)	Valor p
<b>Eficacia</b>				
No. de pacientes	2.609	2.635		
Primera recurrencia de TEP o TVP relacionada con muerte – No (%)	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,6-1,18)	<0,001
<b>Seguridad</b>				
No. de pacientes	2.676	2.689		
Sangrado mayor – No(%)	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17 – 0,55)	<0,001
Sangrado fatal	1 (<0,1)	2 (0,1)		
Sangrado no fatal en un sitio crítico	4 (0,1)	14 (0,5)		
Intracraneal	3 (0,1)	6 (0,2)		
Retroperitoneal	1 (<0,1)	3 (0,1)		
Otros sangrados no fatales	10 (0,4)	33 (1,2)		
Gastrointestinal	7 (0,3)	18 (0,7)		
Hematoma subcutáneo	1 (<0,1)	6 (0,2)		
Intramuscular	0	5 (0,2)		
Sangrado no mayor clínicamente relevante – No (%)	103 (3,8)	215 (8,0)	0,48 (0,38 – 0,60)	
Sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor – No (%)	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36 – 0,55)	<0,001



## **CONCLUSIÓN**

Los pacientes con enfermedad embólica aguda pueden recibir manejo con apixabán y se demuestra no inferioridad respecto a la terapia convencional; además, está asociado de manera significativa con menor riesgo de sangrado.

La terapia con apixabán es simple, efectiva y segura para el manejo inicial y prolongado de la enfermedad embólica.

## **COMENTARIO**

Durante los últimos años se han realizado estudios con anticoagulantes orales como apixabán, dabigatran y rivaroxaban en comparación con warfarina para la prevención secundaria del evento tromboembólico agudo con el fin de encontrar un medicamento tan efectivo con menores efectos secundarios y facilidad para su administración.

Mediante los estudios EINSTEIN-PE, AMPLIFY y RE-COVER se ha demostrado la no inferioridad del rivaroxaban, apixabán y dabigatran en comparación con warfarina. Al mismo tiempo los tres nuevos anticoagulantes orales presentan evidencia de menor riesgo de sangrado mayor, en especial con el uso de rivaroxaban y apixabán, estos dos últimos acompañados de las ventajas de administración del medicamento oral (1, 2).

Mediante el estudio AMPLIFY apixabán demostró no inferioridad en comparación con warfarina con menor tasa de sangrado mayor y clínicamente significativo no superior en dosis de 10 mg cada 12 horas vía oral, sin requerimiento de seguimiento con INR, demostrando eficacia, seguridad y simplicidad para el manejo inicial y prolongado de la enfermedad embólica venosa.

Por el momento la elección del anticoagulante depende de las condiciones de cada paciente, las contraindicaciones, las comorbilidades, los efectos secundarios, la adherencia, la disponibilidad, la accesibilidad y el costo.

## **CONFLICTOS DE INTERESES**

El Doctor Darío Londoño ha sido conferencista de Sanofi, Boehringer Ingelheim y Bayer. La Doctora Juan no declara conflictos de interés.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. For the RE-COVER Study Group. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-2352.
2. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287-1297.

# En falla cardíaca, la recuperación de la frecuencia cardíaca después de la caminata de 6 minutos es mejor indicador pronóstico que la distancia recorrida

*In heart failure, recovery of the heart rate after the six-minute walk is a better prognostic indicator than the distance covered*

Gustavo Adolfo Hincapié Díaz<sup>(1)</sup>

Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):60-62

---

## REFERENCIA

Lawrence PC, Ross Arena VL, Bandera F, Lavie CF, Guazzi M. Heart rate recovery after the 6 min walk test rather than distance ambulated is a powerful prognostic indicator in heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a comparison with cardiopulmonary exercise testing. Eur J Heart Failure. 2013; 15: 519–527.

## PREGUNTA

¿Cuál es la utilidad pronóstica de la recuperación de la frecuencia cardíaca después de una evaluación funcional submáxima como la caminata de 6 minutos (C6M) en pacientes con falla cardíaca?

## DISEÑO

Estudio de cohorte prospectiva. Análisis de diferencias en supervivencia.

## PERIODO DE SEGUIMIENTO

Desde junio de 1999 hasta diciembre de 2008.

## LUGAR

Centro de referencia de falla cardíaca, Hospital San Paolo, Milán, Italia.

## PACIENTES

258 pacientes con diagnóstico de falla cardíaca (edad promedio 62 años, 75% hombres) con clase funcional de la NYHA II – III. Se incluyeron pacientes con fracción de eyección reducida y fracción de eyección preservada. A todos se les realizó C6M y prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada.

## INTERVENCIÓN

- Caminata de 6 minutos: el resultado fue dicotomizado en más de 300 metros y menos de 300 metros. Se les midió la frecuencia cardíaca inmediatamente después del ejercicio y al minuto. La recuperación de la frecuencia cardíaca se definió como la diferencia entre la frecuencia cardíaca al final del ejercicio y al minuto luego de reposo.
- Ejercicio cardiopulmonar: hasta llegar a consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) máximo. Se midió la frecuencia

---

<sup>(1)</sup> Médico Internista – Neumólogo. Profesor asociado Universidad Militar Nueva Granada. Coordinador Servicio de Neumología, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Gustavo Adolfo Hincapié Díaz. Correo electrónico: gahincapie@gmail.com

**Recibido:** 20-05-2013. **Aceptado:** 25-05-2013.

cardíaca y la recuperación de ésta como se definió previamente.

- Ecocardiograma: se calculó la fracción de eyección con el método de Simpson.

Finalizaba el seguimiento al ocurrir un evento catastrófico de origen cardíaco, como muerte o necesidad de trasplante de urgencia.

## RESULTADOS

Durante el periodo de seguimiento se detectaron 50 eventos cardíacos mayores. Los resultados con el análisis de regresión univariado, mostraron que la recuperación de la frecuencia cardíaca después de la C6M y la prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada, fue un predictor de desenlace fatal. El análisis de regresión multivariado indicó que la recuperación de la frecuencia cardíaca después de la C6M y la prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada fue el predictor de supervivencia de mayor poder. No hubo diferencias en pacientes con fracción de eyección reducida en comparación con fracción de eyección preservada.

La sensibilidad y especificidad de la recuperación de la frecuencia cardíaca después de la C6M, fue de 0,94 y 0,55 respectivamente. La sensibilidad y especificidad de la recuperación de la frecuencia cardíaca

luego de la prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada fue de 0,88 y 0,74 respectivamente. En la figura 1 se muestran las curvas ROC que comparan la recuperación de la frecuencia cardíaca con distancia recorrida y la recuperación de la frecuencia cardíaca en los dos métodos de ejercicio.

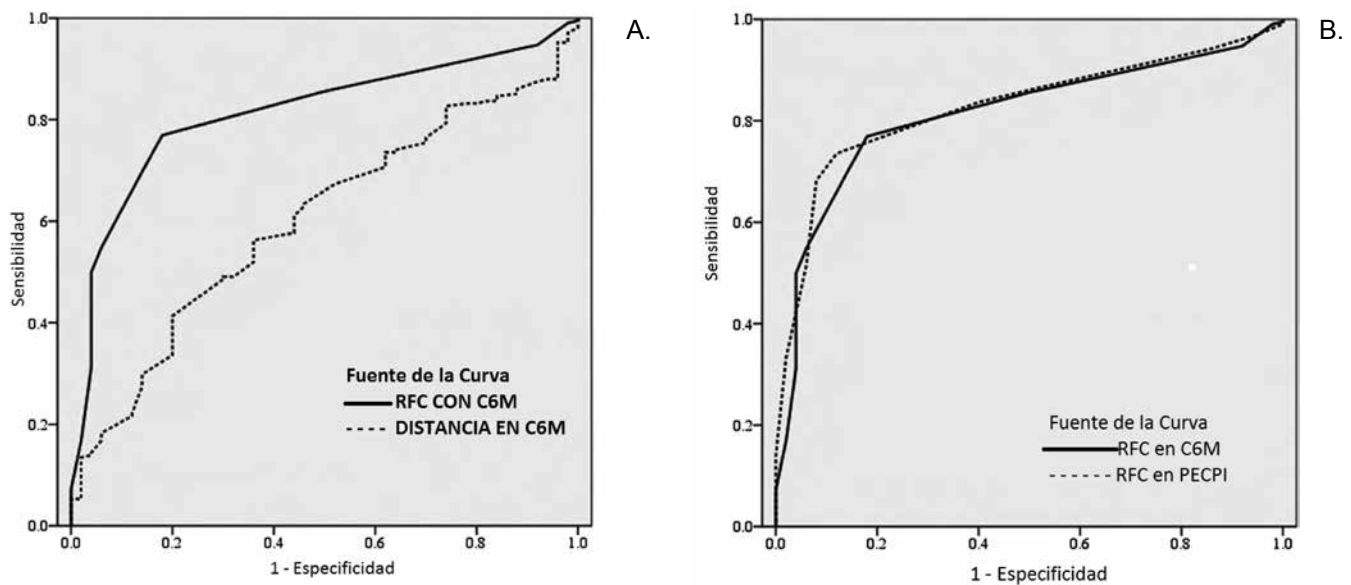
En la figura 2 se observan las diferencias en supervivencia en la curva de Kaplan Meier, entre quienes tenían recuperación de la frecuencia cardíaca mayor a 12 en comparación con menor a 12 tanto en la C6M como en la prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada.

## CONCLUSIÓN

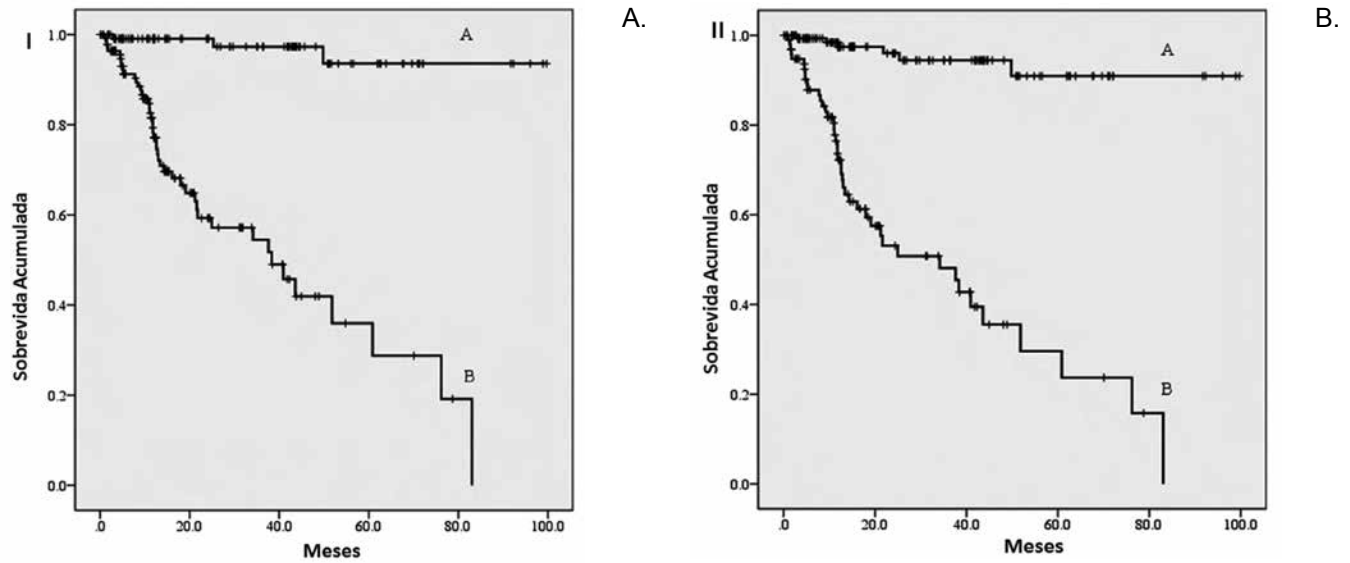
La recuperación de la frecuencia cardíaca después de la C6M es un indicador de pronóstico similar al de la recuperación de la frecuencia cardíaca después de ejercicio máximo. En estudios posteriores se sugiere reemplazar la recuperación de la frecuencia cardíaca después de la C6M por la distancia recorrida en la misma.

## COMENTARIO

La distancia recorrida en la C6M es la medición más importante de esta prueba diagnóstica. De hecho, caminar menor distancia que la esperada para cada paciente, se relaciona con mayor intolerancia



**Figura 1.** Curva ROC A: recuperación de la frecuencia cardíaca en la C6M vs. distancia recorrida. B: recuperación de la frecuencia cardíaca en la C6M y en la prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada. Adaptada de referencia 5.



**Figura 2.** Análisis de Kaplan Meier, para I; recuperación de la frecuencia cardiaca en C6M y II recuperación de la frecuencia cardiaca en la prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada. A: recuperación de la frecuencia cardiaca mayor a 12. B: recuperación de la frecuencia cardiaca menor a 12. Adaptada de referencia 5.

al ejercicio y por lo tanto con mayor riesgo de enfermedad. Incluso, en enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un determinante de mortalidad el tener una distancia recorrida inferior a lo normal, y cuanto más baja es la distancia mayor la mortalidad.

Lo mismo ocurre en falla cardiaca; sin embargo, al comparar la distancia recorrida en metros, con la recuperación de la frecuencia cardiaca luego del reposo, es esta última medición la que tiene mejor poder como indicador de pronóstico, a tal punto que los autores sugieren cambiar la variable distancia por la recuperación de la frecuencia cardiaca, al menos en falla cardiaca (5).

**CONFLICTOS DE INTERESES**

El autor no declara algún conflicto de interés.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Huang PH, Leu HB, Chen JW, Lin SJ. Heart rate recovery after exercise and endothelial function. Two important factors to predict cardiovascular events. *Prev Cardiol.* 2005; 8: 167-170.
2. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1351-1357.
3. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA.* 2000; 284: 1392-1398.
4. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation.* 2011; 123: 1010-1020.
5. Lawrence PC, Ross Arena VL, Bandera F, Lavie CF, Guazzi M. Heart rate recovery after the 6 min walk test rather than distance ambulated is a powerful prognostic indicator in heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Heart Failure.* 2013; 15: 519-527.

# Precisión diagnóstica del punto de corte del valor del dímero-D ajustado a la edad en pacientes mayores con sospecha de embolia venosa

## *Diagnostic precision of the cut point of the value of age-adjusted D-dimer in elderly patients with suspected venous embolism*

Carlos Eugenio Sánchez, MD<sup>(1)</sup>; Luisa González Grass<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):63-65*

---

### **REFERENCIA**

Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: f2492.

### **PREGUNTA**

¿Es la edad una variable que afecta la precisión diagnóstica del dímero-D ante la sospecha de embolia venosa?

### **DISEÑO**

Revisión sistemática y meta-análisis.

### **FUENTE DE INFORMACIÓN**

Búsqueda en bases de datos (Medline, Embase) de estudios que evalúan el valor diagnóstico del dímero-D, publicados antes del 21 de junio de 2012, contactando los autores de los estudios primarios.

### **MUESTRA POBLACIONAL**

- Se incluyeron finalmente cinco estudios, con un total de 22.630 pacientes, de los cuales 12.630 tenían probabilidad clínica baja para enfermedad tromboembólica venosa.
- Los cinco estudios incluyeron 13 cohortes divididas así: siete cohortes con sospecha de tromboembolia pulmonar (escala de Ginebra  $\leq 10$  o escala de Wells  $\leq 4$ ); 6 cohortes con sospecha de trombosis venosa profunda (escala de Wells  $\leq 2$  o  $\leq 1$ ).

### **RESULTADOS**

La especificidad del valor de punto de corte convencional disminuyó con el aumento de la edad (tabla 1). En cuanto a los valores de punto de corte ajustados a la edad, se detectaron especificidades superiores sobre todas las categorías de edad (tabla 1). Se obtuvo una sensibilidad tanto para los valores de punto de corte convencional como ajustados a la edad, por encima del 97% en todas las categorías de edad.

### **CONCLUSIÓN**

- Utilizar el valor de corte del dímero D ajustado a la edad (edad  $\times 10$   $\mu\text{g/L}$ ) asociado a una probabilidad

---

<sup>(1)</sup> Médico Internista, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Estudiante pregrado Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Carlos Eugenio Sánchez. Correo electrónico: carlosesanchezc@hotmail.com

**Recibido:** 25-05-2013. **Aceptado:** 13-06-2013.



**Tabla 1.** Valores de especificidad del dímero D convencional y ajustado a la edad.

Edad (años)	Número de pacientes	Prevalencia (%)	Especificidad combinada (IC95%)		
			Convencional	Ajustada a la edad	Valor de p
≤50	5.528	12,3 (3,09-28,6)	66,8 (61,3 a 72,0)	*	*
51-60	2.043	13,4 (5,00-33,3)	57,6 (51,4 a 63,6)	62,3 (56,2 a 68,0)	0,005
61-70	1.815	15,6 (6,58-26,2)	39,4 (33,5 a 45,6)	49,5 (43,2 a 55,8)	<0,001
71-80	1.842	21,5 (6,78-34,5)	24,5 (20,0 a 29,7)	44,2 (38,0 a 50,5)	<0,001
>80	1.269	15,2 (5,88-26,9)	14,7 (11,3 a 18,6)	35,2 (29,4 a 41,5)	<0,001

\*No hay información.

clínica baja, permite excluir el diagnóstico de embolia pulmonar en los pacientes mayores de 50 años, dada la mayor especificidad respecto al valor convencional; cobra aún más relevancia en el grupo de edad de mayores de 80 años ya que fue en éste en el que se obtuvo más del doble de especificidad para el valor ajustado a la edad con relación al convencional.

- La evaluación del valor del dímero D ajustado a la edad es una estrategia más segura y eficiente que el valor convencional, ya que ayuda a limitar el tiempo, el costo y los riesgos a los que se expone a los pacientes con la realización de técnicas que impliquen, por ejemplo, alta exposición a radiación.

## COMENTARIO

La enfermedad embólica venosa es una patología cada vez más frecuente, y aún cuando el progreso de las técnicas diagnósticas es cada vez mayor, su mortalidad sigue siendo elevada con muy poca variación en las últimas décadas. Es por esto que ante la sospecha clínica las pruebas con valor predictivo negativo significativo desempeña un rol importante para descartar la patología y así evitar invertir tiempo y recursos en pruebas adicionales, que en consecuencia acortan el intervalo de tiempo entre diagnóstico y tratamiento, y por ende contribuyen a reducir la mortalidad causada por dicha enfermedad. Una prueba con gran valor predictivo negativo es la determinación analítica de dímero D, el cual ha modificado el abordaje de la enfermedad tromboembólica venosa, permitiendo excluir el diagnóstico cuando su tasa es inferior al valor umbral, evitando así la prescripción de exámenes de imagen sofisticados y costosos. La prevalencia media de trombosis venosa profunda con sospecha clínica baja es del 12,3% en

menores de 50 años, aumentando al 21,5% para edades entre 71-80 años. A raíz del aumento de la prevalencia para el grupo de mayor edad a pesar de la baja probabilidad clínica, cobra gran importancia una prueba específica con la que se pueda descartar esta entidad; el valor del dímero D convencional tiene una especificidad inversamente proporcional a la edad, y aunque el valor ajustado a la edad ( $\text{edad} \times 10 \mu\text{g/L}$ ) conserva esta tendencia, refleja mayor especificidad para cada grupo etario, confirmando así su utilidad. Una tasa de dímeros D inferior a 500 ng/mL (punto de corte) permite descartar el diagnóstico de enfermedad venosa tromboembólica en aproximadamente el 95% de los pacientes en caso de probabilidad clínica baja o intermedia. No obstante, su valor predictivo positivo es malo; un resultado positivo ( $> 500 \text{ ng/mL}$ ) no confiere certeza diagnóstica (1). Hay factores a tener en cuenta ya que su valor se puede elevar como respuesta a múltiples situaciones clínicas (tumores, infecciones, traumatismos, embarazo, etc.). Su negatividad presenta un valor predictivo negativo (VPN) alto, en general superior al 95%. Por ello, en su aplicación clínica fundamental es excluir el diagnóstico de tromboembolia pulmonar en combinación con una probabilidad clínica baja, estimada empíricamente o mediante las escalas de probabilidad clínica (Wells, Ginebra) (2).

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no declaran algún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sitbon L. Papel de los Dímeros D en la Enfermedad Venosa-Tromboembólica (EVT) Acta Bioquím Clín Latinoam. 2010; 44: 101-8.
2. Balaira Villar A, Ruiz Iturriaga LA. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl. 7): 31-37.

---

## CARTAS AL EDITOR

---

Al Editor:

Fue un placer para mi conocer la revista y poder leer dos de sus números en el pasado XV Congreso de Neumología y Cirugía de Tórax. Aprovecho para felicitarlo por la titánica labor de dirigir una revista especializada y por la calidad de los textos que pude leer.

Observo que en el Volumen 24 No. 4 de 2013, hay dos artículos de la sección Club de Revista traducidos como tromboembolismo pulmonar.

Es un error frecuente en la práctica médica diaria el uso de la palabra “embolismo” sabiendo que en nuestra lengua máter existe un término correcto para designar este fenómeno médico: embolia.

Menciona la versión en línea del diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (RAE, <http://www.rae.es/rae.html>) lo siguiente:

### **Embolismo**

(Del lat. *embolismus*, y este del gr. ἐμβολισμός).

1. m. Añadidura de ciertos días para igualar el año de una especie con el de otra, como el lunar y el civil con los solares.
2. m. Confusión, enredo, dificultad en un negocio.
3. m. Mezcla y confusión de muchas cosas.
4. m. coloq. Embuste, chisme.

### **embolismar.**

(De *embolismo*, embuste).

1. tr. coloq. Meter chismes y enredos para indisponer los ánimos.

Y con respecto a embolia menciona:

### **embolia.**

(De *émbolo*).

1. f. Med. Obstrucción ocasionada por un émbolo formado en un vaso sanguíneo, que impide la circulación en otro vaso menor.

Por ende, el término correcto en medicina para esta enfermedad, a veces catastrófica, es **embolia pulmonar** y no **embolismo pulmonar**. La palabra émbolo es definida por la RAE como coágulo, burbuja de aire u otro cuerpo extraño que, presente en la circulación, produce una embolia. Ahora bien, la palabra tromboembolia no está aprobada por la RAE.

Agradezco que se tenga en cuenta esto para futuras ediciones, pregonando un buen uso del Español.

**Alejandro Román-González, MD.**

Residente de Medicina Interna

Universidad de Antioquia,

Medellín, Colombia.

Celular: 312 773 84 28

<http://rmedicinainterna.blogspot.com/>

twitter: @alejoromanmd

### **RESPUESTA:**

Doctor Román-González, muchas gracias por su comunicación. El término que emplearemos en la Revista será entonces el de embolia pulmonar.

Los Editores.

Al Editor:

El motivo de esta carta es solicitar aclaración acerca de la autoría del artículo publicado en la última versión de la Revista Colombiana de Neumología con el título: *“Tratamiento para el tromboembolismo pulmonar sintomático con rivaroxabán oral”*, en el cual fue publicado como autor principal el Doctor Carlos Sánchez. El doctor en mención no tuvo participación dentro de la elaboración de dicho manuscrito, lo cual corresponde a un error de edición dentro de la revista. Aclaro que en dicho manuscrito los autores principales fueron los doctores Jessica Liliana Pinto Ramírez y Darío Londoño.

Agradezco sea corregida dicha eventualidad. Gracias por su colaboración.

**Jessica Liliana Pinto Ramírez, MD.**

Residente Segundo Año Medicina Interna

Pontificia Universidad Javeriana,

Hospital Universitario San Ignacio,

Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jessicalilianapintoramirez@gmail.com

### **RESPUESTA:**

Doctora Pinto, muchas gracias por su comunicación. Se hará la correspondiente corrección en la versión electrónica del artículo y en la referencia del mismo. De tal forma la citación sería:

Pinto JL, Londoño D. Tratamiento para el tromboembolismo pulmonar sintomático con rivaroxabán oral. Rev Col Neumol. 2012; 24: 205-207.

Los Editores.