

REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA

ISSN - 0121 - 5426
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

VOLUMEN 28 No. 1 AÑO 2016



EN ESTA EDICIÓN:

Editorial

Infecciones fúngicas en pacientes inmunosuprimidos. *Página 5*

Artículo original

Validación en español del cuestionario específico para enfermedad respiratoria crónica autodilucidado (CRQ-AUTOSELF). *Página 17*

Artículo de revisión

Utilidad del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Página 33*

Presentación de casos

Neumonía intersticial linfocítica asociada a lupus eritematoso sistémico. Una neumopatía infrecuente pero no inexistente. *Página 39*

Glosario radiológico

Patrón nodular perilinfático. *Página 45*

PUBLICACIÓN OFICIAL



Neumología

VOLUMEN 28 N° 1 AÑO 2016

Carrera 7 Bis No. 123 - 52 Oficina 202, Teléfonos: 322 23 35 Cel. 316 693 42 60
Página Internet: www.asoneumocito.org / E-mail: asoneumocito@asoneumocito.org

Incluida en el Índex 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 2015 – 2017

PRESIDENTE

José Gabriel Bustillo Pereira

VICEPRESIDENTE

Román José Zamarrigo P.

TESORERO PRINCIPAL

Clara María Amezcua M.

TESORERO SUPLENTE

Plutarco García Herreros

FISCAL PRINCIPAL

Jaime Andrés Alvarado Castillo

FISCAL SUPLENTE

José Andrés Jiménez Quijano

SECRETARIO

Manuel Andrés Garay Fernández

VOCALES

Julio Cesar Forero Forero

Maximiliano Parra Tamarillo

Luis Fernando Rueda Marulanda

Carlos Ernesto Garavito Barandica

Elkin Enrique Llanos Sarmiento

Audrey Piotrostanalzi Vargas

PRESIDENTE XVII CONGRESO COLOMBIANO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX 2017

Jorge Luis Quintero Barrios

GRUPO EDITOR REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA 2016

EDITOR EN JEFE

Liliana Fernández Trujillo

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Elí Martínez

Luis Fernando Ángel

Carlos Jiménez

Alejandro Bertolotti

Ángela María Takano

Dennis Rosen

Adnan Majid

Antonio Anzueto

Jaime Palomino

Blanca Cecilia Chaparro

EDITORES ASOCIADOS

Luz Fernanda Sua

Luis Fernando Giraldo

Alejandro Casas

Mauricio Orozco-Levi

Alba Lucía Ramírez

Mauricio Velásquez

Fabio Varón

Alejandra Cañas

Alirio Rodrigo Bastidas

Gustavo Adolfo Hincapié

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

IMPRESIÓN

EDITORIAL SERVIOFFSET LTDA.

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 28 N° 1 AÑO 2016

CONTENIDO

EDITORIALES

- Infecciones fúngicas en pacientes inmunosuprimidos.....5
Liliana Fernández T.
- Cuestionario Específico para Enfermedad Respiratoria Crónica Auto-Administrado7
Liliana Fernández T.
- Ventilación no invasiva9
Fabio A. Varón V.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Infección fúngica invasiva en pacientes inmunosuprimidos atendidos en un hospital de tercer nivel.....10
Diana Rey Sánchez; Laura Bernal Vaca; Melva Yomary Linares Linares; Claudia Marcela Parra Giraldo; Javier Ricardo Garzón Erazo; Sandra Liliana Valderrama Beltrán; Alejandra Cañas Arboleda
- Validación en español del cuestionario específico para enfermedad respiratoria crónica autodiligiado (CRQ-AUTOSELF)17
Olga Chapeton Chaves; Liliana Fernández T.; William Martínez; Fernando Sanabria; Juliana Lenis; Nandy Castro; Alejandro Castillo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Fisiología de la ventilación mecánica no invasiva24
Fabio Andrés Varón V.; Ángela María Giraldo M.
- Utilidad del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica33
Guillermo Ortiz; Antonio Lara García; Manuel Garay Fernández

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Neumonía intersticial linfocítica asociada a lupus eritematoso sistémico. *Una neumopatía infrecuente pero no inexistente*.....39
Martha Alejandra Casallas Rivera; Alejandro González Muñoz; María José Ospina Perdomo

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Patrón nodular perilinfático45
Liliana Arias; Jorge Carrillo B.; Claudia Patricia Zuluaga Gómez.; Melissa Kallmann S.

GLOSARIO PATOLÓGICO

- Recomendaciones para la remisión de muestras de tejidos desde Neumología y Cirugía de tórax al Laboratorio de Patología.....47
Luz Fernanda Sua V.

IMÁGENES EN BRONCOSCOPIA

- Estenosis bronquial distal a la anastomosis en un paciente con trasplante pulmonar bilateral50
Liliana Fernández T.; Luz Fernanda Sua V.; William Martínez; Fernando Sanabria; Carlos García; Mauricio Velásquez

Neumología

VOLUMEN 28 N° 1 AÑO 2016

CONTENTS

EDITORIALS

- Fungal infections in immunosuppressed patients.....5
Liliana Fernández T.
- Self-Administered Questionnaire, Specific for Chronic Respiratory Disease.....7
Liliana Fernández T.
- Non-invasive ventilation9
Fabio A. Varón V.

ORIGINAL ARTICLES

- Invasive fungal infection in immunosuppressed patients treated in a tertiary hospital.....10
Diana Rey Sánchez; Laura Bernal Vaca; Melva Yomary Linares Linares; Claudia Marcela Parra Giraldo; Javier Ricardo Garzón Erazo; Sandra Liliana Valderrama Beltrán; Alejandra Cañas Arboleda
- Validation in Spanish of the self-administered Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ-AUTOSELF).....17
Olga Chapeton Chaves; Liliana Fernández; William Martínez; Fernando Sanabria; Juliana Lenis; Nandy Castro; Alejandro Castillo

TOPICS REVIEW

- Physiology of non-invasive mechanical ventilation.....24
Fabio Andrés Varón V.; Ángela María Giraldo M.
- Utility of bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia.....33
Guillermo Ortiz; Antonio Lara García; Manuel Garay Fernández

CASE REPORTS

- Lymphocytic interstitial pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. An uncommon, but not inexistent condition39
Martha Alejandra Casallas Rivera; Alejandro González Muñoz; María José Ospina Perdomo

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Random nodular pattern45
Liliana Arias; Jorge Carrillo B.; Claudia Patricia Zuluaga Gómez.; Melissa Kallmann S.

PATHOLOGIC GLOSSARY

- Recommendations for the referral of tissue samples from Pulmonology and Chest Surgery to the Pathology Laboratory47
Luz Fernanda Sua V.

IMAGES IN BRONCHOSCOPY

- Bronchial stenosis distal to the anastomosis in a patient with bilateral pulmonary transplant.....50
Liliana Fernández T.; Luz Fernanda Sua V.; William Martínez; Fernando Sanabria; Carlos García; Mauricio Velásquez

Infecciones fúngicas en pacientes inmunosuprimidos

Fungal infections in immunosuppressed patients

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽¹⁾

Las infecciones fúngicas invasivas son una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en los individuos inmunosuprimidos. La incidencia de las infecciones fúngicas invasivas en esta población depende de factores como, la edad, enfermedades de base tales como malignidad hematológica, cáncer en órganos sólidos, trasplante de células madre hematopoyéticas, trasplante de órgano sólido, SIDA, inmunodeficiencias primarias y secundarias, quimioterapia, terapia biológica para enfermedades autoinmunes y administración o no de profilaxis antifúngica. La incidencia en la literatura mundial varía entre 2% y 49% en pacientes adultos (1), mientras que en la población pediátrica es cercana de 10% o más alta especialmente en pacientes con leucemia mieloide aguda, leucemia aguda recurrente y postrasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Así mismo, la incidencia es más variable aun en los pacientes con leucemias linfoides agudas y depende de los protocolos y la presencia acumulativa de

otros factores de riesgo. En linfomas no Hodgkin y en trasplante de células madre hematopoyéticas autólogos es menor del 5%, en tanto que las infecciones fúngicas invasivas son esporádicas en los tumores sólidos en niños, tumores cerebrales y linfomas Hodgkin (2). El peor pronóstico y la tasa de fatalidad mayor está en los pacientes con compromiso del sistema nervioso central y neutropenia persistente (3).

Tanto las levaduras como los mohos pueden causar infecciones fúngicas invasivas en los inmunocomprometidos; la *Cándida ssp.* es la más común de las levaduras y el *Aspergillus* es el moho patógeno más común en esta población, pero hay gran variedad de hongos que causan infección invasiva como los Zygomycetos y los *Fusarium ssp* entre otros.

Es muy importante conocer la epidemiología local y las características de la población de cada hospital para poder anticipar las posibles infecciones micóticas y prepararse para el abordaje terapéutico.

⁽¹⁾Medicina Interna, Neumología, Neumología Intervencionista. Línea de Investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.
Correspondencia: Liliana Fernández T., correos electrónicos: lfernandez@fcvl.org, lilianafernandeztrujillo@gmail.com
Recibido: 10/03/16. **Aceptado:** 23/03/16.

En este número se presenta un estudio descriptivo de corte transversal realizado en un Hospital de tercer nivel en Bogotá que incluye pacientes inmunosuprimidos tratados para infecciones fúngicas invasivas, sus características demográficas, clínicas, métodos diagnósticos, tratamientos y desenlaces.

Bibliografía

1. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S, et al. Epidemiology outcomes, and risk factors of

invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75:144-9.

2. Soysal A. Prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: the role of delayed-release posaconazole. *Infect Drug Resist.* 2015;8 321-31.
3. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15:e327-40.

Cuestionario Específico para Enfermedad Respiratoria Crónica Auto-Administrado

Self-Administered Questionnaire, Specific for Chronic Respiratory Disease

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽¹⁾

El concepto de calidad de vida ha adicionado una nueva dimensión a la forma como se mide el éxito de las diferentes intervenciones en la enfermedad. La calidad de vida relacionada con salud (HRQL, su sigla en Inglés), se mide con instrumentos específicamente desarrollados para evaluar las experiencias de los pacientes con diversas enfermedades (1). Estos instrumentos van desde generales hasta específicos como el Cuestionario de Enfermedad Respiratoria Crónica (CRQ) (2, 3), el cual evalúa la calidad de vida relacionada con salud para enfermedades respiratorias. Originalmente se diseñó para aplicarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pero se utiliza también en pacientes con bronquiectasias y enfermedad pulmonar intersticial. Así, se considera válido, preciso, simple de usar y sensitivo a los cambios en el estado de salud, y cubre los dominios de disnea, emoción, fatiga y desempeño (4).

En general, los cuestionarios que miden la calidad de vida relacionada

con salud se han desarrollado en Inglés y han sido adaptados a diferentes idiomas. Para esto no solo se necesita traducción y retrotraducción sino también estudios para demostrar su validez, fiabilidad y sensibilidad a los cambios. El CRQ original era dependiente de un entrevistador, que si bien es cierto evita los posibles errores dependientes del paciente, toma tiempo del personal en salud. Esto ha llevado en los últimos años al desarrollo de una versión autoadministrada estandarizada, validada a varios idiomas, que simplifica el uso, facilita la comprensión y reduce el tiempo que se requiere para su elaboración (5).

En este número se presenta un estudio de corte transversal en el que se valida la escala haciendo el esfuerzo de adaptar el cuestionario al Español latinoamericano pues existe una versión previamente validada al Castellano peninsular. Se incluyeron pacientes con EPOC y otras enfermedades pulmonares avanzadas.

⁽¹⁾Medicina Interna, Neumología, Neumología Intervencionista. Línea de Investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.
Correspondencia: Liliana Fernández T., correos electrónicos: lfernandez@fcvl.org, lilianafernandeztrujillo@gmail.com
Recibido: 10/03/16. **Aceptado:** 23/03/16.

Bibliografía

1. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118:622-9.
2. Wijkstra P, Vergert E, Altena R, Otten V, Postma D, Kraan J, Koeter G. Reliability and validity of the chronic respiratory questionnaire (CRQ). *Thorax*. 1994;49:465-7.
3. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax*. 1987;47:773-8.
4. Wyrwich K, Fihn S, Tierney W, Kroenke K, Babu A, Wolinsky F. Clinically important changes in health-related quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: an expert consensus panel report. *J Gen Intern Med*. 2003;18:196-202.
5. Vigil L, Guell MA, Morante F, López de Santamaría E, Separati F, Guyatt G, et al. Validez y sensibilidad al cambio de la versión española autoadministrada del cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS). *Arch Bronconeumol*. 2011;47(7):343-9.

Ventilación no invasiva

Non-invasive ventilation

FABIO A. VARÓN V.⁽¹⁾

En los últimos 20 años existe un interés creciente por el uso de la ventilación con presión positiva continua de la vía aérea y de aquella con presión positiva, con un aumento de las investigaciones y publicaciones sobre su utilización. Inicialmente, reportes y series de casos, estudios no controlados y finalmente estudios aleatorizados controlados, hacen mención a la selección de los pacientes, la selección de las interfaces o máscaras, los escenarios de uso clínico, los tipos de ventiladores y las ventajas de los diferentes equipos disponibles y protocolos de implementación son parte de la literatura disponible.

Una de las razones principales para considerar el uso de la ventilación no invasiva (VNI) es evitar las complicaciones asociadas a la intubación orotraqueal utilizando una máscara como alternativa de interfase entre el paciente y el ventilador mecánico, manteniendo la vía aérea intacta, preservando los mecanismos de defensa del tracto respiratorio y permitiéndole al paciente mantener la posibilidad de comunicarse de

manera verbal, consumir alimentos o bebidas y manejar mejor las secreciones respiratorias.

La VNI inicialmente se usó en pacientes con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con el objetivo de disminuir los niveles séricos de CO₂, disminuir la carga sobre los músculos respiratorios, mejorar la ventilación alveolar y tratar de estabilizar el pH sanguíneo. Los buenos resultados en este grupo de pacientes, plantearon la ampliación de su uso a otras enfermedades en pacientes con falla respiratoria aguda, obteniendo resultados clínicos satisfactorios en algunos grupos específicos pero también demostrando que la principal causa de fracaso eran los grupos interdisciplinarios con preparación inadecuada.

A partir de este número se publicará una serie de revisiones acerca de las condiciones fisiológicas y fisiopatológicas que indican y explican el uso de este tipo de soporte pero que también demuestran que su uso inadecuado puede generar complicaciones tan graves como mortalidad.

⁽¹⁾Fundación Neumológica Colombiana
Correspondencia: Fabio A. Varón V., correo electrónico: fvaronvega@gmail.com
Recibido: 10/03/16. **Aceptado:** 23/03/16.

Infección fúngica invasiva en pacientes inmunosuprimidos atendidos en un hospital de tercer nivel

Invasive fungal infection in immunosuppressed patients treated in a tertiary hospital

DIANA REY SÁNCHEZ, MD.⁽¹⁾; LAURA BERNAL VACA, MD.⁽¹⁾; MELVA YOMARY LINARES LINARES, BACT.^(2,3); CLAUDIA MARCELA PARRA GIRALDO, BACT.^(2,3); JAVIER RICARDO GARZÓN ERAZO, MD.⁽³⁾; SANDRA LILIANA VALDERRAMA BELTRÁN, MD.⁽³⁾; ALEJANDRA CAÑAS ARBOLEDA, MD.⁽¹⁾

Resumen

ANTECEDENTES: las infecciones fúngicas invasivas son una causa importante de morbi-mortalidad mundial. El aumento en la incidencia de estas micosis se relaciona con el incremento de las condiciones de inmunosupresión.

OBJETIVO: Describir las características demográficas y clínicas de pacientes inmunosuprimidos tratados con antifúngicos por sospecha de infecciones fúngicas invasivas en una institución de tercer nivel.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio descriptivo de corte transversal, en el que se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento antifúngico durante 2012 y 2013, por sospecha de infecciones fúngicas invasivas (aspergilosis, criptococosis, histoplasmosis y mucormicosis) y condición de inmunosupresión.

RESULTADOS: se analizaron 81 pacientes, con predominio masculino (66,5%) y una media de edad de 44 años. El diagnóstico de base más frecuente fue neoplasia hematolinfoides seguido de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La aspergilosis angioinvasiva (52%) y la criptococosis (28%) fueron las sospechas clínicas más frecuentes. El 43 y 85% de los pacientes tuvieron hallazgos anormales en radiografía y tomografía axial computarizada de tórax respectivamente. De aquellos con sospecha de aspergilosis, el 23% tuvo prueba de galactomanano positiva, en tanto que en aquellos con sospecha de criptococosis pulmonar, el 75% fue positivo para el antígeno capsular. El 22% de los pacientes fallecieron y el 17% requirieron estancia en UCI y soporte hemodinámico.

CONCLUSIÓN: es importante sospechar de forma temprana las infecciones fúngicas invasivas, así como establecer un algoritmo diagnóstico e instaurar el tratamiento antifúngico de manera anticipada para disminuir los desenlaces fatales. La dificultad en la confirmación microbiológica de las infecciones fúngicas invasivas continúa siendo una problemática local, similar a lo reportado en la literatura mundial.

Palabras clave: aspergilosis, criptococosis, histoplasmosis, inmunosuprimidos, infección fúngica invasiva.

Abstract

BACKGROUND: invasive fungal infections (IFI) are a major cause of mortality and morbidity worldwide. The increased incidence of these fungal infections are associated with an increase in immunosuppressive conditions.

OBJECTIVE: to describe demographic and clinical characteristics of immunosuppressed patients treated with antifungals for suspected invasive fungal infection (IFI) in a tertiary hospital.

⁽¹⁾Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Grupo de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alejandra Cañas Arboleda, correo electrónico: alejandra.canas@javeriana.edu.co

Recibido: 10/03/16. **Aceptado:** 20/03/16.

MATERIALS AND METHODS: in this descriptive cross-sectional study, immunosuppressed patients receiving antifungal treatment during 2012 and 2013, with suspected IFI (aspergillosis, cryptococcosis, mucormycosis and histoplasmosis) were included.

RESULTS: 81 patients, predominantly men (66.5%), with a mean age of 43.8 years were analyzed. The most common underlying conditions were lymphoproliferative disorders followed by HIV infection. Angioinvasive aspergillosis (52%) and cryptococcosis (28%) were most frequently suspected. 43% and 85% of patients had abnormal findings on chest radiograph and CT, respectively. 22% of the patients died and 17% required monitoring in the ICU and hemodynamic support. **Conclusion:** This highlights the importance of a high index of suspicion and early diagnosis of IFI, following an algorithm that enables the timely initiation of antifungal treatment to reduce fatal outcomes. It also identifies the obstacles of getting microbiological confirmation of these pathogens; the difficulties being similar in our institution to those reported elsewhere.

Keywords: aspergillosis, cryptococcosis, histoplasmosis, immunosuppressed, invasive fungal infection.

Introducción

Las infecciones fúngicas invasivas son cada vez más frecuentes en la práctica clínica, afectan especialmente a pacientes con grados variables de inmunocompromiso y constituyen un reto para el clínico en cuanto a su abordaje diagnóstico y terapéutico. Se han catalogado como infecciones oportunistas, ya que se manifiestan en pacientes con alteraciones en la respuesta inmune (1, 2). La infección por VIH-SIDA es considerada uno de los principales factores de riesgo para adquirir infecciones fúngicas invasivas, sin dejar a un lado los pacientes con neoplasia hematológica expuestos a esquemas de quimioterapia. Otros grupos de riesgo son aquellos pacientes con uso de terapia biológica y trasplantados (3). Pese a que tienen una incidencia comparativamente menor a la de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes y virus, el impacto negativo para el paciente y los costos elevados de su tratamiento, hacen de estas un verdadero reto para la comunidad médica (4).

Aun cuando se dispone de nuevos fármacos antimicóticos con mejores características farmacológicas, el pronóstico de los pacientes con infecciones fúngicas invasivas continúa siendo desalentador, debido al diagnóstico tardío y a la demora en el inicio del tratamiento antifúngico (5). Estas entidades tienen la capacidad de afectar diferentes órganos como pulmón, sistema nervioso central, vías respiratorias altas, piel, hígado y bazo, lo cual condiciona un compromiso grave en el paciente, que requiere por lo general manejo en unidades de cuidado intensivo y genera altos costos para el sistema de salud.

La identificación histopatológica de los agentes etiológicos en muestras de tejidos y cultivos son los métodos más utilizados para el diagnóstico (6). Infortunadamente, las poblaciones de pacientes con mayor riesgo de infecciones fúngicas invasivas son también aquellas con alto riesgo de complicaciones asociadas a biopsias invasivas, lo que limita la utilidad histopatológica (7, 8). La biopsia no suele ser una opción para los pacientes con neutropenia y sospecha de infecciones fúngicas invasivas como aspergilosis, debido a que estos también son propensos a cursar con trombocitopenia con alto riesgo de sangrado (8).

Es así como la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) han considerado tres pilares para el diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con cáncer y trasplante de precursores hematopoyéticos, los cuales permiten clasificar estas infecciones como confirmadas, probables o posibles (1):

- a. Factores predisponentes en el hospedero.
- b. Elementos clínicos-radiológicos.
- c. Hallazgos de laboratorio.

De esta forma, teniendo en cuenta el perfil de complejidad de los pacientes atendidos en instituciones de tercer nivel y el gran número de estos con riesgo de inmunosupresión, es deber velar por fortalecer la prestación de servicios integrales en la clínica y hacer un diagnóstico oportuno. Se planteó,

en consecuencia, describir características demográficas, clínicas, abordaje diagnóstico y desenlaces de pacientes inmunosuprimidos con sospecha de infecciones fúngicas invasivas en una institución de tercer nivel en Bogotá, Colombia, durante un periodo de dos años.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo de corte transversal, llevado a cabo desde enero de 2012 a diciembre de 2013, en un hospital de tercer nivel de atención en Bogotá, Colombia, en el que incluyeron pacientes inmunosuprimidos mayores de 18 años hospitalizados, con manejo antifúngico y que cursaran con sospecha de infecciones fúngicas invasivas por aspergilosis angioinvasiva, criptococosis, histoplasmosis o mucormicosis.

Se definió inmunosupresión por: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuento de CD4 menor de 500 cel/u-, neutropenia menor 500 neutrófilos/mm³, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, dosis de corticoides mayor 0,5 mg/kg/día (equivalentes de prednisona) durante más de tres semanas, tratamiento con quimioterapia de inducción o de rescate en leucemias y linfomas, tratamiento con anti-linfocitos T como ciclosporina, anti-TNF, o análogos nucleósidos durante los tres meses previos e inmunodeficiencia grave congénita (enfermedad granulomatosa crónica). El criterio de infección fúngica invasiva se definió con base en los criterios EORTC/MSG como infecciones fúngicas invasivas “confirmada, “probable” o “posible” (3, 9).

Se excluyeron pacientes que recibieron antifúngicos por otra indicación diferente al manejo de infecciones fúngicas invasivas o que no cumplieran con alguno de los estados de inmunosupresión mencionados. No se hizo ningún tipo de intervención en los pacientes ni se solicitaron paraclínicos adicionales. Se excluyeron pacientes con infección por *Pneumocystis jirovecii*.

Se midieron las variables durante el evento de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo variables demográficas como: edad, sexo, talla, peso, sitio

de procedencia e índice de masa corporal (IMC). Se tuvo en cuenta el diagnóstico de los pacientes que condicionara su estado de inmunosupresión y el tipo de infecciones fúngicas invasivas que se sospechó. Se registraron los síntomas generales y respiratorios con los que cursaron durante el evento, así como los hallazgos paraclínicos: recuento absoluto de neutrófilos, hallazgos radiológicos, resultado de estudios microbiológicos e histopatológicos, resultados de test indirectos de detección de antígeno galactomanano, así como el tratamiento antifúngico recibido. El desenlace medido fue la respuesta clínica, establecida como muerte durante la hospitalización y/o necesidad de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Análisis estadístico

Las variables demográficas, así como la frecuencia de cada uno de los factores de riesgo, se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión cuando era el caso (media y desviación estándar para variables continuas), o tablas de frecuencia. Se evaluó la asociación entre cada uno de los factores de riesgo y la presencia de infecciones fúngicas invasivas a través de los criterios de la EORTC, así como la asociación entre los factores de riesgo y mortalidad y/o admisión a UCI. Se usó el programa estadístico STATA.

Resultados

Descripción general

Se encontraron 550 pacientes que recibieron tratamiento antifúngico, incluyendo fluconazol, anfotericina B, itraconazol, posaconazol, caspofungina y voriconazol, de los cuales se incluyeron 80 que cumplían con los criterios de inmunosupresión y cursaban con sospecha de infecciones fúngicas invasivas. Una paciente cursó con dos eventos de infecciones fúngicas invasivas, con lo cual se incluyeron para el análisis 81 eventos. Se excluyeron 470 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión o recibían tratamiento antifúngico por otra indicación. En la tabla 1 se describen las características demográficas y clínicas.

Tabla 1. Caracterización de pacientes con sospecha clínica de infección fúngica invasiva.

Característica	Número de pacientes (%)
Género	
Masculino	53 (66,2)
Femenino	27 (33,7)
Edad promedio	44 años
Zona urbana	
IMC promedio	74 (92,0) 22
Tabaquismo	11 (13,6)
Tratamiento inmunosupresor	
Quimioterapia	18 (22,2)
Esteroides + otro inmunosupresor	21 (26,0)
Terapia biológica	2 (2,5)
Diagnóstico de base	
Enfermedad hematológica	44 (54,3)
LLA	13 (16,0)
LMA	12 (14,8)
Linfoma no Hodgkin	6 (7,4)
Síndrome mielodisplásico	5 (6,2)
Linfoma Hodgkin	5 (6,2)
Mieloma múltiple	3 (3,7)
Infección por VIH	32 (39,5)
Enfermedad autoinmune	3 (3,7)
Trasplante cardíaco	1 (1,2)
Tumor sólido	1 (1,2)
Recuento de CD4 promedio	
(cel/mm ³)	48,7

Del grupo de pacientes analizados, el 54% (n=44) tenía como diagnóstico de base neoplasia hematolinfóide, seguido de infección por VIH en un 39% (n=32), de los cuales el 56% (n=18) recibía tratamiento antirretroviral. La manifestación clínica más frecuente fue fiebre en el 55% de los pacientes, fiebre y cefalea en el 12% y fiebre, vómito y cefalea

en el 8%. Es importante resaltar que el 18% de los pacientes no presentaba síntomas generales.

Descripción de la infección fúngica invasiva

Aspergilosis angioinvasiva

Fue la condición que se sospechó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes analizados (52%) (n=42). Todos cursaban con neoplasia hematolinfóide, excepto un caso con diagnóstico de infección por VIH.

Al aplicar los criterios EORTC, se logró establecer infección fúngica invasiva “confirmada” en el 9% (n=4) de los pacientes, “probable” en el 20% (n=9) y “posible” en el 70% (n=28). El 31,7% tenía como diagnóstico leucemia linfóide aguda, 26,8% leucemia mielóide aguda, 14,6% linfoma no Hodgkin, 9,7% linfoma Hodgkin, 9,7% síndrome mielodisplásico y 7,3% mieloma múltiple.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el 84% refirió fiebre, el 73% tos, el 50% disnea y el 7% sinusitis concomitante. Se realizó radiografía de tórax a todos los pacientes, y se encontraron hallazgos anormales solo en la mitad (infiltrados alveolares en el 61%, infiltrados intersticiales en el 23%, derrame pleural en el 15% y nódulos en el 7,6%).

A todos se les hizo tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución (TACAR), en la que se evidenciaron anomalías en todos los estudios, 84% tenían nódulos con halo en vidrio esmerilado, 34% infiltrados alveolares, 23% infiltrados en vidrio esmerilado, 15% derrame pleural, 7,6% infiltrados intersticiales y 7,6% infiltrados tipo “árbol en gemación”.

Se realizó fibrobroncoscopia a la mitad de los pacientes y se hallaron anomalías en el 38% (signos de traqueobronquitis y hemorragia alveolar en 3 y 2 pacientes respectivamente). Se hizo biopsia pulmonar a 3 pacientes, sin encontrar hallazgos histopatológicos sugestivos de infecciones fúngicas invasivas. Una de las pacientes con leucemia linfóide aguda, presentó aspergilosis en el tracto digestivo, confirmada por biopsia.

Solo se efectuó estudio con galactomanano en 39 pacientes, y se obtuvieron resultados positivos en el 23% de los casos (n= 9).

En cuanto al manejo antifúngico, la mayoría recibió voriconazol, seguido por anfotericina (11%), caspofungina (3%) y posaconazol (3%). 4 pacientes se manejaron con terapia combinada, 2 recibieron voriconazol y caspofungina y 2 voriconazol y anfotericina B. De este grupo de pacientes fallecieron 8.

Criptococosis

Fue la segunda micosis sospechada en un 28,3% (n=23). De este grupo el 34% (n=8) de los pacientes cursaron con criptococosis pulmonar, todos de género masculino. Siete tenían infección por VIH como patología de base y uno sarcoidosis. Los pacientes VIH tenían un conteo de CD4 promedio de 69, y sólo uno se encontraba en terapia antirretroviral y profilaxis con fluconazol. Todos tenían carga viral detectable y en 3 casos esta fue la enfermedad definitiva de SIDA. 6 presentaron compromiso meníngeo y consultaron por cefalea y fiebre, 2 referían tos y disnea a la revisión por sistemas. A todos se les realizó radiografía de tórax, que fue normal en todos los casos, excepto en 2 que presentaron infiltrados reticulares bilaterales.

En los 8 pacientes se evidenciaron nódulos en la tomografía de tórax: cuatro nódulos cavilados, dos nódulos con halo en vidrio esmerilado, dos tenían además consolidación, y en tres se observaron adenomegalias mediastinales.

Cinco de los 8 pacientes tenían hemocultivos positivos para *Cryptococcus*, y seis tuvieron látex positivo en líquido cefalorraquídeo (LCR), con cinco cultivos positivos en líquido cefalorraquídeo. Sólo a 3 pacientes se les realizó fibrobroncoscopia, todas con tinciones directas negativas, dos con biopsias transbronquiales en las cuales se evidenció compromiso por *Cryptococcus*, y adicionalmente una de ellas con visualización de estructuras micóticas en el citológico. En el resto de pacientes,

habiéndose aislado *Cryptococcus* en sangre o del sistema nervioso central, el compromiso pulmonar se atribuyó a criptococosis diseminada, no

considerándose necesaria la realización de estudios adicionales a nivel pulmonar. Todos los pacientes con VIH recibieron anfotericina B y 2 recibieron además 5-fluocitosina. Todos completaron el tratamiento y tuvieron mejoría progresiva del cuadro hasta el egreso.

El caso de sarcoidosis como diagnóstico de base, dificultó la pronta identificación de la etiología del cuadro, no recibió tratamiento antifúngico y falleció. Cabe mencionar que para este paciente se obtuvo el aislamiento de *Cryptococcus* postmortem.

Histoplasmosis

Esta micosis se sospechó en el 11% (n=9) de los pacientes analizados. Todos tenían infección por VIH, excepto uno con diagnóstico de síndrome mielodisplásico. 4 pacientes fueron confirmados por histopatología, y en 1 de estos casos se recuperó *Histoplasma capsulatum*. Las tomografías mostraron en 8 pacientes infiltrados en “árbol en gemación”, lo cual orientó el diagnóstico. En el paciente con síndrome mielodisplásico se encontró coinfección con *Cryptococcus*. Todos fueron tratados con anfotericina B, de los cuales fallecieron 3, entre ellos el paciente con síndrome mielodisplásico.

Mucormicosis

En el 2,4% (n=2) de los casos se sospechó esta micosis, ambos cursaban con síntomas de sinusitis y disnea. En la TACAR se evidenciaron nódulos de densidad de tejidos blandos con halo en vidrio esmerilado. Sin embargo, un solo paciente fue llevado a fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar, con citología positiva para estructuras hifales pero con KOH y cultivo negativo. Este paciente recibió tratamiento con posaconazol y el que no fue llevado a broncoscopia recibió tratamiento inicial con anfotericina B y posteriormente con voriconazol. Ambos evolucionaron de manera satisfactoria.

Discusión

Las infecciones fúngicas invasivas son una causa importante de morbilidad y mortalidad mundial. El aumento de la incidencia y la severidad de estas micosis pueden ser directamente atribuibles a un

incremento de las poblaciones en riesgo, que incluye pacientes con cáncer, SIDA, receptores de órganos y en general, inmunosuprimidos. Este estudio descriptivo permitió caracterizar la población que presenta esta complicación en una institución de tercer nivel, así como las herramientas diagnósticas más utilizadas y su comportamiento en este grupo de pacientes.

Se determinó que el mayor número de pacientes cursaba con neoplasia hematolinfóide, seguido por infección por VIH. En este último grupo solo la mitad recibía tratamiento antirretroviral, lo que está a favor de los bajos conteos de CD4 que se documentaron en estos pacientes, cuyo promedio fue de 48 cel/mm³, dato que coincide con lo reportado por la literatura sobre el mayor riesgo de infecciones fúngicas invasivas con recuentos de CD4 menores a 50 cel/mm³.

Se encontraron diferentes tipos de desórdenes hematolinfoides, incluyendo leucemias agudas, linfomas y síndrome mielodisplásico, además de aspergilosis angioinvasiva como la infección fúngica invasiva más sospechada. La mayoría presentó sintomatología inespecífica con mal rendimiento de la radiografía de tórax. En cuanto a la tomografía de tórax, en la mayoría de casos, los hallazgos fueron los habitualmente descritos para aspergilosis invasiva, con presencia de nódulos con halo en vidrio esmerilado.

Las pruebas convencionales de laboratorio utilizadas para la confirmación de las infecciones fúngicas invasivas en la mayoría de casos resultan inespecíficas por la dificultad frente a la interpretación de los resultados; por ejemplo, el examen directo con KOH, no tiene buen rendimiento diagnóstico. La toma de biopsias, que puede tener mejor rendimiento, es de difícil realización, especialmente por las condiciones en las que con frecuencia se encuentran estos pacientes que contraindican el procedimiento. Esto ha llevado a utilizar otras metodologías diagnósticas como la detección de antígeno capsular para *Cryptococcus* y detección de galactomanano en pacientes neutropénicos con aspergilosis. En este estudio se obtuvo una positividad del 75% en las pruebas de antígeno capsular para *Cryptococcus* y un del 23% para la prueba de galactomanano; este dato

posiblemente se deba a que no a todos los pacientes se les realizó el examen seriado.

Sin lugar a dudas, el diagnóstico micológico se fundamenta en el cultivo para el aislamiento e identificación del agente infeccioso y la realización de pruebas de susceptibilidad; sin embargo, en este estudio el 68% de los cultivos realizados fueron negativos. La mayoría de muestras procesadas correspondían a hemocultivos, los cuales no han mostrado eficiencia para la recuperación de la mayoría de hongos filamentosos. Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura, en la que los hemocultivos negativos son la regla general para las infecciones fúngicas invasivas, y por lo tanto tienen baja utilidad para su diagnóstico (10, 11).

La mortalidad fue más baja que lo reportado en la literatura, en cuyo caso se alcanzan tasas de mortalidad hasta del 80% (12). Este resultado puede estar asociado con el inicio rápido del manejo antifúngico frente a la sospecha de infecciones fúngicas invasivas.

En este estudio se resalta la importancia de sospechar en forma temprana esta entidad, para así disminuir su morbimortalidad, siguiendo un algoritmo diagnóstico preciso para documentar la infecciones fúngicas invasivas. Como debilidad del estudio, se anota que sólo se incluyeron pacientes de forma retrospectiva y aquellos que recibían terapia antifúngica, lo cual excluye pacientes que cursaron con infecciones fúngicas invasivas y no recibieron tratamiento antifúngico oportuno.

Estos resultados permiten evidenciar la necesidad de continuar líneas de investigación que fortalezcan las bases ya existentes en el área de microbiología en cuanto a identificación y pruebas de susceptibilidad para hongos.

Se plantea en particular que es fundamental realizar un diagnóstico precoz de la aspergilosis invasiva para el inicio oportuno de terapia antifúngica y así mejorar las condiciones en pacientes de alto riesgo. El uso de los biomarcadores sensibles, incluyendo los ensayos no invasivos para galactomanano y 1-3D - glucano, reduce el uso de agentes

antifúngicos innecesarios. Por lo anterior, se plantea la necesidad de evaluar el momento de la positividad y la sensibilidad de un dispositivo de flujo lateral en pacientes inmunosuprimidos con sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva para comparar directamente estos resultados con los obtenidos mediante el galactomanano y 1-3D- glucano, estudio que se lleva a cabo en nuestra institución.

Agradecimientos

A la Dra. Laura Kattah, residente de Medicina Interna de la Pontificia Universidad Javeriana.

Conflictos de interés

Los autores declaran que están de acuerdo con los resultados publicados en este artículo y que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hoenigl M, Strenger V, Buzina W, Valentin T, Koidl C, Wölfler A, et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):2029-33.
2. Perusquía-Ortiz AM, Vázquez-González D, Bonifaz A. Opportunistic filamentous mycoses: aspergillosis, mucormycosis, phaeohyphomycosis and hyalohyphomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(9):611-21.
3. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Japanese. J Med Mycol.* 2007;48(1):1-12.
4. Moreno A, Cervera C, Fortú J, Blanes M, Montejo E, Abra-del M, et al. The OLT-HIV-FIPSE Cohort Investigators. Epidemiology and Outcome of Infections in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Liver Transplant Recipients: A FIPSE/GESIDA Prospective Cohort Study. *Liver Transplant.* 2012;18:70-82.
5. Springer J, Einsele H, Loeffler J. Molecular techniques in the diagnosis of deep and systemic mycosis. *Clin Dermatol.* 2012;30(6): 651-6.
6. Wengenack NL, Binnicker MJ. Fungal molecular diagnostics. *Clin Chest Med.* 2009;30(2):391-408.
7. Alexander BD. Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. *Transpl Infect Dis.* 2002;4Supl.3:32-7.
8. Vehreschild, JJ Ruping, MJ Steinbach, A Cornely O. Diagnosis and treatment of fungal infections in allogeneic stem cell and solid organ transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(1):95-113.
9. De Pauw B, Wals T, Donnelly J, Stevens D, Edwards J, Candalra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG). *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-21.
10. Barnes PD, Marr K A. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2007;139:519-31.
11. Sales PU. Aspergillosis: From diagnosis to treatment. *EN: J Bras Pneumol.* 2009;35:1238-44.
12. Mori YA, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al. False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(2):411-6.

Validación en español del cuestionario específico para enfermedad respiratoria crónica autodilenciado (CRQ-AUTOSELF)

Validation in Spanish of the self-administered Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ-AUTOSELF)

OLGA CHAPETON CHAVES, FT.⁽¹⁾; LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽²⁾; WILLIAM MARTÍNEZ, MD.⁽³⁾; FERNANDO SANABRIA, MD.⁽³⁾; JULIANA LENIS, FT.⁽⁴⁾; NANDY CASTRO, FT.⁽⁴⁾; ALEJANDRO CASTILLO, MD., MSc.⁽⁵⁾

Resumen

INTRODUCCIÓN: el cuestionario de Calidad de Vida relacionada con salud CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire) se cita en numerosos estudios que evalúan el impacto de las intervenciones no farmacológicas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y requiere entrevistador con entrenamiento, lo cual demanda tiempo. La versión autoadministrada ha demostrado excelente validez y sensibilidad para detectar los cambios, comparado con otros instrumentos; pese a ser validada al castellano peninsular, los términos utilizados no son claros ni familiares para la población hispana.

OBJETIVO: validar al español hispanoamericano del CRQ autoadministrado, en una gama amplia de enfermedades pulmonares crónicas.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio de corte transversal de validación de una escala que contó con adaptación cultural y traducción de la versión original en inglés; para realizar la validación y el análisis factorial se utilizó el criterio de por lo menos 5 personas o participantes por cada ítem que tuviera el instrumento. En este caso, la escala CRQ tiene 20 ítems, para un total de 126 participantes. El análisis de datos se hizo en el programa STATA versión 10,0.

RESULTADOS: se incluyeron 126 pacientes que diligenciaron toda la escala. Se realizó el análisis factorial del instrumento; inicialmente se calculó el índice KMO, que se encontró en 0,92, lo que hace concluir que la matriz obtenida es factorizable. Se realizó el análisis factorial por componentes principales y se extrajeron cuatro factores que explican el 71,1% de la varianza.

CONCLUSIONES: los resultados del estudio aportan evidencia acerca de la validez y confiabilidad de la escala en la versión autodilenciada del CRQ en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades pulmonares avanzadas.

Palabras clave: enfermedad pulmonar crónica, calidad de vida relacionada con salud, CRQ autodilenciado, cuestionario.

Abstract

INTRODUCTION: the Chronic Respiratory Questionnaire is mentioned in many studies that assess the impact of non-pharmacologic interventions on chronic obstructive pulmonary disease. It requires a trained interviewer, which demands time. The self-administered version has shown excellent validity and sensitivity to detect changes, compared to other instruments. Although it has been validated in the Spanish spoken in Spain, the terms used are not clear or familiar to the Latin American population.

OBJECTIVE: to validate in Latin American Spanish the self-administered CrQ on a wide variety of chronic pulmonary diseases.

⁽¹⁾Fisioterapeuta, Especialista en Fisioterapia Cuidado Crítico Adulto, Jefe Servicio de Terapia Respiratoria y Rehabilitación Pulmonar, Fundación Valle del Lili. Docente cátedra Universidad del Valle, Especialización en Fisioterapia Cardiopulmonar, Docente Cátedra Universidad CES, Especialización Cuidado Crítico Adulto. Cali, Colombia.

⁽²⁾Especialista en Medicina Interna y Neumología, Neumología Intervencionista, Línea del Investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

⁽³⁾Especialista en Medicina Interna y Neumología, Línea del Investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Profesor Clínico Asistente, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

⁽⁴⁾Fisioterapeuta, Especialista en Actividad Física Terapéutica, Fisioterapeuta Rehabilitación Pulmonar y coordinadora de Fisioterapia Programa Trasplante Pulmonar, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

⁽⁵⁾Fisioterapeuta, Especialista en Rehabilitación Cardiopulmonar, Fisioterapeuta Rehabilitación Pulmonar, coordinadora de Fisioterapia Programa de Fibrosis Quística. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

⁽⁶⁾Especialista en Psiquiatría, Maestría en Epidemiología, Fundación Valle del Lili. Profesor Clínico Asistente, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Correspondencia: Olga Chapeton Chaves, correo electrónico: ochapeton@fcvl.org
Recibido: 20/02/16. Aceptado: 01/03/16.

MATERIALS AND METHODS: cross-cut study for validating a scale with cultural adaptation and translation from the original English version; in order to carry out the validation and the factor analysis, a criterion of at least 5 persons or participants per item of the instrument was used. In this case, the CrQ has 20 items, for a total number of 126 participants. Data analysis was done with the 10,0 version of the StAtA program.

RESULTS: a total number of 126 patients who filled the complete scale were included. Factor analysis of the instrument was carried out; the KMO index was first calculated, and found to be 0,92, which leads to the conclusion that the obtained matrix is factorizable. The factor analysis by main components was carried out; four factors were obtained, which explains the 71,1% variance.

CONCLUSIONS: the results of the study give evidence about the validity and reliability of the scale in the self-administered version of the CrQ in subjects with chronic obstructive pulmonary disease and other advanced pulmonary diseases.

Keywords: chronic pulmonary disease, health-related quality of life, self-administered CrQ, questionnaire.

Introducción

El estudio de las relaciones entre salud y calidad de vida en los pacientes que padecen enfermedades respiratorias crónicas con un grado elevado de discapacidad, debe estar guiado por una evaluación lo más objetiva posible y orientado al paciente con un enfoque de intervención multidisciplinar. Este tipo de intervenciones y abordajes facilita la comparación de los diferentes tipos de entrenamiento físico, estrategias educativas y automanejo (1, 2).

El cuestionario de enfermedad respiratoria crónica (CRQ) fue desarrollado en la Universidad de McMaster como una prueba de medición clínica para dar respuesta a la relación que existe entre la capacidad al ejercicio y la función pulmonar (3). Sus autores, Guyatt et al. generaron datos acerca de la situación de los pacientes y las limitaciones en las actividades de la vida diaria por su enfermedad, especialmente por la obstrucción de la vía aérea. Los estudios reportaron buenas características de sensibilidad, confiabilidad y especificidad.

El CRQ inicialmente fue construido para que fuera diligenciado por un entrevistador, y en su versión original está dividido en cuatro áreas o dimensiones: disnea, fatiga, función emocional y control de la enfermedad (4). Para disnea se identifican las 5 primeras preguntas, en fatiga las preguntas 8, 11, 15, 17, en la función emocional las preguntas 6, 9, 12, 14, 16, 18, 20 y finalmente para control de la enfermedad las preguntas 7, 10, 13 y 18. Los puntajes para cada dimensión se realizan

por promedios y se usa uno máximo de 7 puntos en la escala de Likert.

En general, los cuestionarios específicos se centran en dominios que tienen una relevancia mayor para ciertas enfermedades, con el objetivo de describir las alteraciones de la calidad de vida de los pacientes. Los más utilizados en pacientes con enfermedad respiratoria y cuadros obstructivos crónicos en estudios de investigación, incluyen el CRQ *The Chronic Respiratory Disease*, SEPAR Insuficiencia respiratoria y SAOS, *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (5). Estos se componen de ítems que relacionan aspectos relevantes del control, grados de disnea, compromiso emocional y social. Para su aplicación la mayoría requiere de un entrevistador entrenado. Sin embargo, lo ideal es disponer de cuestionarios de salud más breves, que simplifiquen la evaluación y tengan correlación adecuada con las herramientas más complejas y validadas (6). Los autodirigidos tienen la ventaja de necesitar menos tiempo dedicado, pero requieren que la población estudiada tenga competencia en lecto-escritura de modo que favorezca las respuestas confiables; por ejemplo está el *Airways Questionnaire 20* (AQ20), desarrollado por Quirk y Jones (6), que es autoadministrado, breve y específico, para pacientes con cuadros respiratorios obstructivos.

El CRQ autodirigido, es un cuestionario específico para la medición de la calidad de vida de personas con enfermedad pulmonar crónica; está diseñado para ser desarrollado por el paciente, con

asistencia de un administrador solo si es necesario (7). Dado que cada ítem que incluye el cuestionario refleja las áreas de función, el paciente debe identificar con mínima orientación los aspectos que para él representan impedimento en las diferentes categorías y así no sesgar el resultado.

En vista del incremento en las remisiones a los servicios de Rehabilitación Pulmonar de enfermedades diferentes a la EPOC, nuestro interés fue validar el CRQ autodiligenciado en el idioma español (en hispanoamérica) y ofrecer un instrumento específico que aplique a cualquier enfermedad pulmonar avanzada. Si bien ya está validado en español, algunos términos utilizados en la validación del castellano peninsular, suscitan confusión en nuestro lenguaje a pesar de la reproducibilidad, sensibilidad al cambio e impacto que muestran los estudios donde se cita (8). Pensando en la optimización del recurso humano, el tiempo invertido en los cuestionarios administrados por el personal de salud usualmente es mínimo, aproximadamente media hora, dato que hace atractivo tener la opción validada del CRQ autodiligenciado para aplicar en individuos que cumplan los criterios de inclusión que abarcaron los pacientes del estudio.

El propósito de este estudio fue validar el cuestionario al idioma español, en población colombiana (CRQ-SR) en un grupo de pacientes sometidos a rehabilitación pulmonar.

Metodología

Se realizó un estudio de corte transversal de validación de una escala, que se aplicó a todos los participantes de la muestra en un momento único. Se llevó en la Santiago de Cali, en población clínica de adultos referidos al Programa de Rehabilitación Pulmonar de la Fundación Valle del Lili, que aceptaron participar y tenían competencia en lecto-escritura.

Inicialmente se hizo una adaptación cultural de la versión original en inglés de la escala a través de un proceso de traducción – retrotraducción y la realización de entrevistas cognitivas. Para tal fin, se conformó un comité de revisión de la misma,

constituido por ocho personas: dos médicos especialistas con experiencia en el manejo de la enfermedad pulmonar y/o en el manejo de escalas y el grupo de Rehabilitación Pulmonar. Los dos médicos involucrados tienen como lengua nativa el idioma español, y fluencia en inglés (bilingües). Realizaron un proceso de traducción directa del inglés al español, con la indicación de hacer énfasis en el sentido conceptual de cada uno de los ítems. Después de la traducción se compararon las dos versiones en relación con el significado de los ítems de interés.

Pasada una semana se hizo una traducción inversa de la escala (traducción al inglés) de la versión que había sido traducida al español por el otro médico especialista participante, para establecer una equivalencia conceptual entre las dos versiones e identificar las diferencias importantes entre los dos traductores.

Para el cálculo de tamaño de la muestra en la validación y la realización del análisis factorial se utilizó el criterio de por lo menos 5 personas o participantes por cada ítem que tuviera el instrumento. En el caso de la escala CRQ, el número de ítems es 20, para 100 participantes, más 20% de no respuesta, para un total de 120 participantes.

Se elaboró una base de datos con control de ingreso, a través de reglas de validación de los valores introducidos en el formulario para garantizar la confiabilidad de los datos (programa Excel), posteriormente se llevó al programa STATA versión 10.0, en el que finalmente se efectuó el análisis de la información.

Se llevó a cabo un análisis exploratorio de los datos, se evaluó la normalidad de su distribución y se identificaron valores extremos que pudieran incidir en el resultado, al igual que valores perdidos. Posteriormente, se hizo un análisis descriptivo de la población sujeto de estudio de acuerdo con las variables definidas. Para validar el contenido a fin de determinar los factores subyacentes, se realizó un análisis factorial por componentes principales. Inicialmente se aplicó el test de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), que es una medida de la suficiencia

de la muestra. Posteriormente se hizo un análisis con los autovalores originales, para decidir el número de factores a extraer y se siguieron los criterios mencionados en la literatura: autovalor mayor a uno, conocida como la regla de Kaiser-Guttman y varianza explicada por el factor mayor al 5%.

Se hicieron rotaciones ortogonal y oblicua por el método de Varimax y de Oblimin, respectivamente, y se compararon las matrices obtenidas en aras de comparar los dos métodos y decidirse por una matriz con “estructura simple”, es decir que la

hiciera más interpretable. Para establecer la consistencia interna se calculó el coeficiente de alfa de Cronbach para los ítems de la escala y adicionalmente para cada uno de los factores.

Resultados

Se incluyeron y valoraron 148 pacientes de los cuales el 51,3% fueron hombres, con edad promedio de 64,2 años (DS: 15,6); se incluyeron personas entre 15 y 91 años. Los hombres fueron mayores (65,1 años) que las mujeres (63,1 años) (tabla 1).

Tabla 1. Características socio demográficas.

Características sociodemográficas	Frecuencia n=148	Porcentaje
Sexo		
Masculino	76	51,3
Femenino	72	48,7
Total	148	100
Tabaquismo		
Si activo	34	22,9
No o exfumadores	117	80,1

Edad	Grupo total n=148	Sexo	
		Masculino n=76	Femenino n=72
Promedio	64,2 años	63,1 años*	65,1 años*
Desviación estándar	15,6	14,9	16,3
Mediana	67 años	64 años	68,5 años
Rango	15-91 años	30-91 años	15-89 años

*p valor: 0,43 (t test).

Paquetes /año	Grupo total n=44	Sexo	
		Masculino n=33	Femenino n=11
Promedio	31,7	35,3	25,8
Desviación estándar	13,9	14,6	10,8
Mediana	30	40*	23*
Rango	10-65	12-65	10-50

*p valor: 0,07 (K Wallis).

En relación con los antecedentes médicos, 53 (35,8%) tenían diagnóstico de EPOC y 92 reportaron otras enfermedades pulmonares asociadas (tabla 2).

De la muestra, 126 individuos diligenciaron toda la escala, información con la cual se hizo el análisis factorial de la misma. Inicialmente se calculó el índice KMO, que se encontró en 0,92, lo que permitió concluir que la matriz obtenida es factorizable. Se realizó el análisis factorial por componentes principales y se extrajeron cuatro factores que explican el 71,1% de la varianza. Con la matriz inicial se probó una rotación de Varimax, pero dado que se encontró correlación entre los factores se prefirió

la rotación de Promax, con lo que se obtuvo una matriz de mejor interpretación (tabla 3).

En el factor 4 solo cargaron las preguntas 9, 10 y 13; sin embargo las números 13, 14 y 18 cargan en más de un factor, en las diferentes soluciones exploradas.

Al evaluar la confiabilidad se encontró un alfa de Cronbach para los factores 1, 2, 3 y 4 de 0,93, 0,89, 0,83 y 0,70, respectivamente

Discusión

Se encontró una escala CRQ con cuatro factores o dominios, que coincide con los resultados del estudio original de validación de la escala; disnea, fatiga, función emocional y control de la enfermedad (4). Para disnea se identifican las 5 primeras preguntas, pero para los demás dominios de la escala el estudio factorial en esta población colombiana muestra diferencias con relación a la escala original en algunas de las preguntas, sugiere que la escala se comporta de manera diferente en la población del estudio y confirma la necesidad de este estudio de validación.

En 2011 se publicó la primera validación al español del CRQ autodirigido identificado en el estudio como CRQ-SAS (estandarizado al castellano peninsular), en el que los autores reportaron buenas propiedades tanto discriminativas como evaluativas para la medida de la calidad de vida relacionada con salud (CVRS) en pacientes con EPOC y concluyeron que la versión española del CRQ-SAS resulta ser válida para evaluar la CVRS de los pacientes con dicha enfermedad.

La CVRS es un componente de amplio concepto definido como la percepción del individuo en términos de satisfacción con su salud actual en el contexto cultural donde se desenvuelve desde lo físico, funcional, psicológico y social. Es por esto que los dominios del estado de salud se han subdividido en subdominios mucho más concretos (8) cuando de evaluar la CVRS se trate; esto facilita valorar aspectos que no son estrictamente clínicos sino relacionados con la vida diaria y cómo se ve afectada por la enfermedad de base.

Tabla 2. Antecedentes médicos.

Enfermedad pulmonar	Frecuencia* n=148	Porcentaje*
EPOC	53	35,8
Fibrosis pulmonar	18	12,2
Cáncer pulmonar o metastásico a pulmón	9	6,1
Asma	5	3,4
Escleroderma	5	3,4
Post neumonía	5	3,4
Lobectomía pulmonar	5	3,4
Bronquiectasias	4	2,7
Tromboembolia pulmonar	4	2,7
Hipertensión pulmonar	4	2,7
Empiema torácico	3	2
Posoperatorio cirugía pared de tórax	3	2
Tuberculosis pulmonar - Postoperatorio	3	2
artritis reumatoide	2	1,4
Fibrosis quística	2	1,4
Enfermedad pulmonar Intersticial	2	1,4
Otras	21	14,2

Tabla 3. Coeficiente de alfa de Cronbach.

Ítem	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Uniqueness
p1			0,8946		0,2198
p2			0,8537		0,2263
p3			0,8401		0,2196
p4			0,4605		0,6030
p5			0,6946		0,3880
p6	0,9468				0,2500
p7	0,8170				0,2393
p8		0,3909			0,4597
p9				0,8822	0,2300
p10				0,3993	0,3917
p11		0,7834			0,2545
p12	0,8781				0,2394
p13		0,3596		0,3489	0,3034
p14	0,4953	0,4410			0,3029
p15		0,9101			0,2091
p16	0,7323				0,2210
p17		0,8376			0,1917
p18	0,4740	0,5536			0,3170
p19	0,5259				0,3146
p20	0,8249				0,1812

En individuos sintomáticos con EPOC, independiente del grado de limitación al flujo aéreo, que participan en Rehabilitación Pulmonar obtienen resultados positivos al disminuir los síntomas, aumentar la tolerancia al ejercicio y mejorar la calidad de vida relacionada con salud, ventajas trasladables a otras enfermedades respiratorias avanzadas diferentes a la EPOC.

En la literatura existen instrumentos genéricos que son considerados menos discriminativos y sensibles al cambio, y que se aplican a la población general (9), además de los cuestionarios específicos para la enfermedad pulmonar crónica.

El interés al realizar este estudio fue hacer la validación en Colombia del cuestionario Chronic

Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) en la versión autodirigida dada la sensibilidad al cambio que ha mostrado con la intervención de la rehabilitación pulmonar, pues ha servido como guía para la modulación del tratamiento médico, ha favorecido aún más la evidencia sobre el impacto en la calidad de vida relacionada con salud de la rehabilitación pulmonar y ha quedado como opción aplicable en países latinoamericanos que comparten semejanzas culturales y de lenguaje con las nuestras.

Como se indicó al principio del documento, cabe reiterar que existe una validación al español de este mismo instrumento con terminología cultural común de la península que en muchos apartados no es fácil de entender en nuestro medio.

En relación con los resultados de confiabilidad de la escala, se encontró un alfa de Cronbach de 0,93, que indica un resultado satisfactorio, sin embargo, puede también interpretarse que la escala (CRQ) tiene ítems redundantes, particularmente en el factor que evalúa la disnea.

Los resultados de este estudio aportan evidencia acerca de la validez y confiabilidad de la escala CRQ en la versión autoaplicable en personas con enfermedad pulmonar crónica, tanto EPOC como diferentes a esta. El hecho de no requerir evaluador la hace rápida y fácil de administrar y por ende reduce el tiempo de evaluación y los costos (6, 11).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:e29-35.
2. Singh SJ, ZuWallack RL, Garvey C, et al. Learn from the past and create the future: the 2013 ATS/ERS statement on pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2013;42:1169-74.
3. Guyatt GH, Townsend M, Keller J, et al. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomised control trial. *Respir Med*. 1989;83:293-7.
4. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax*. 1987;42:773-8.
5. Güell Rous MR, Díaz Lobato S, Rodríguez Trigo G, Morante Vélez F, San Miguel M, et al. Rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8): 332-44.
6. Williams JEA, Singh SJ, Sewell L Morgan MDL. Health status measurement: sensitivity of the self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR) in pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2003;58;515-8.
7. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56:880-7.
8. Vigil L, Güell MR, Morante F, López De Santamaría E, Spreti F, Guyatt D, et al. Validez y sensibilidad al cambio de la versión española autoadministrada del cuestionario de la enfermedad respiratoria crónica (CRQ-SAS). *Arch Bronconeumol*. 2011;47(7):343-9.
9. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1996;348:1115-9.
10. Boueri FM, Bucher-Bartelson BL, Glenn KA, Make BJ. Quality of life measured with a generic instrument (Short Form 36) improves following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2001;119:77-84.
11. Puhan MA, Behnke M, Frey M, Grueter T, Brandli O, Lichtschopf A, et al. Self-administration and interviewer administration of the German Chronic Respiratory Questionnaire: instrument development and assessment of validity and reliability in two randomized studies. *Health Qual Life Outcomes* 2004;8(2):1.
12. Doyle C, Dunt D, Ames D, Selvarajah S. Managing mood disorders in patients attending pulmonary rehabilitation clinics. *Int J of COPD*. 2013;8:15-20.

Fisiología de la ventilación mecánica no invasiva

Physiology of non-invasive mechanical ventilation

FABIO ANDRÉS VARÓN V., MD.⁽¹⁾; ÁNGELA MARÍA GIRALDO M., MD.⁽²⁾

Resumen

La ventilación mecánica no invasiva se refiere a la entrega de ventilación a los pulmones utilizando técnicas que no requieren una vía aérea endotraqueal. La aplicación de presión positiva en ventilación no invasiva se remonta a la década de 1930, cuando los estudios de Barach demostraron que la presión positiva continua en la vía aérea, podría ser útil en el tratamiento del edema pulmonar agudo. Pero solo hasta 1980 se desarrollaron investigaciones administrando presión positiva a través de una boquilla con lo cual se obtuvieron resultados positivos con descenso en los niveles de PaCO₂ y mejoría de la oxigenación en pacientes con EPOC y ASMA, sin embargo los resultados no fueron homogéneos por lo que se desestimó su uso. Hoy se conoce que esta disparidad en los resultados se debió al corto tiempo de la ventilación mecánica no invasiva, de tan sólo 10 a 15 minutos tres o cuatro veces al día, demasiado breve para obtener buenos resultados. En paralelo, esta se utilizó en pacientes con enfermedad neuromuscular en el Centro de Rehabilitación de Goldwater en Nueva York, pero el uso de diferentes interfaces hizo que la técnica no presentara una adecuada adaptación en el grupo de pacientes (2). Sólo hasta 1985 se produjo una proliferación de su uso con la introducción de presión positiva continua en la vía aérea para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. Hoy se han confirmado los beneficios en diversas entidades clínicas (3).

Palabras clave: ventilación no invasiva, trabajo muscular, constantes de tiempo, capacidad residual funcional, PEEP.

Abstract

Non-invasive mechanical ventilation (NIMV) refers to delivering ventilation to the lungs by means of techniques that do not require endotracheal intubation. Application of positive pressure by non-invasive ventilation dates back to the 1930s, when the studies of Alvan Barach showed that continuous positive airway pressure could be useful in the treatment of acute pulmonary edema (1). But it was not until 1980 that investigations were carried out by applying positive pressure via a mouthpiece, which achieved positive results by decreasing levels of PaCO₂ and improving oxygenation in patients with COPD and asthma. However, since the results were not homogeneous, its use was discouraged. We now know that this disparity in the results was due to short time of NIMV, which was only 10-15 minutes, three or four times a day; this was too short to give good results. NIMV was at the same time used in patients with neuromuscular disease at the Goldwater Rehabilitation Center in New York, but the use of different interfaces made it impossible for this technique to adapt to the group of patients (2). Not until 1985 did its use become widespread, with application of continuous positive airway pressure (CPAP) for the treatment of obstructive sleep apnea. Today, its benefits have been confirmed for diverse clinical conditions (3).

Keywords: non-invasive ventilation, muscular work, time constants, functional residual capacity, PEEP.

⁽¹⁾Jefe Unidad de Cuidado Intensivo y Programa de Trasplante Pulmonar, Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Fellow de Neumología, Fundación Neumológica Colombiana-Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Fabio Andrés Varón V., correo electrónico: fvaron@neumologica.org

Recibido: 10/03/16. **Aceptado:** 10/03/16.

Introducción

La intubación orotraqueal ha sido el método de elección para la ventilación mecánica. No obstante, existe un aumento importante en el uso de la ventilación no invasiva generado por el deseo de reducir complicaciones de la ventilación invasiva y mejorar la utilización de los recursos. La ventilación no invasiva ha demostrado tener impacto positivo sobre la morbilidad hospitalaria, facilidad en el proceso del retiro de la ventilación mecánica, disminución del tiempo de hospitalización y en los costos, así como mayor comodidad para el paciente (4). Sin embargo, los casos deben ser seleccionados cuidadosamente, de acuerdo con criterios y conocimiento profundo de los mecanismos fisiológicos de efectividad de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y de la condición a tratar, puesto que el riesgo de complicaciones podría aumentar si se utiliza de manera inapropiada.

Los objetivos de la VMNI son los mismos que que se persiguen con la ventilación mecánica invasiva: garantizar la adaptación y normalizar el intercambio gaseoso y minimizar el trabajo respiratorio del paciente. En casos con enfermedad cardiopulmonar o neurológica, la VMNI mejora el intercambio gaseoso a través del aumento del volumen corriente (V_t) y garantiza así una ventilación alveolar adecuada (5). Al mejorar el V_t y utilizar la presión positiva al final de la espiración (PEEP), se puede mejorar la distensibilidad del sistema respiratorio debido al reclutamiento y a la estabilización de los alvéolos colapsados mejorando la aireación alveolar (6). Además, el aumento del V_t reduce la intensidad y duración de las contracciones de los músculos inspiratorios, por lo cual disminuyen el trabajo muscular (W) (7, 8). Sin embargo, el paciente bajo VMNI está sujeto a efectos potencialmente nocivos, como reducción del retorno venoso y del gasto cardíaco e hipotensión sistémica (9, 10).

El objetivo de este artículo es precisar el conocimiento acerca de los efectos fisiológicos de la VMNI respecto al trabajo respiratorio, el patrón respiratorio, la mecánica del sistema respiratorio, la función hemodinámica y el intercambio gaseoso.

En comienzo se aclararán algunos conceptos sobre las propiedades físicas del tejido pulmonar.

Elasticidad, propiedades resistivas, trabajo respiratorio y difusión

Elasticidad

Bajo un rango limitado de volúmenes, el pulmón reacciona como un resorte con determinadas presiones de distensión. Sin embargo, al llegar a cierto punto de expansión, establecido en la curva presión-volumen como el punto de inflexión superior, se activan mecanismos que limitan este rango (el menor nivel de inflación). En el punto de inflexión inferior se permite un incremento lineal de presiones para distender el tejido pulmonar colapsado. El retroceso elástico en el pulmón es causado por fibras elásticas propias del pulmón y por la fuerza generada por la tensión superficial de la interfase aire – líquido del alvéolo (11). Los mecanismos independientes evitan el colapso alveolar: la tensión superficial cuyo valor es independiente del diámetro del alvéolo y el fenómeno de interdependencia alveolar (hace que si un alvéolo pierde volumen, por fenómenos de tracción sobre los alvéolos adyacentes, se produzca homogenización y distribución uniforme del aire inspirado y estabilización posterior del tamaño alveolar).

Propiedades resistivas

La resistencia, además de la presión generada para distender el tejido pulmonar, necesita de un flujo de aire adicional (12). La resistencia es inversamente proporcional al diámetro de la vía aérea por lo que las divisiones bronquiales incrementarán de manera progresiva su contribución a la resistencia total (13). Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) durante la respiración espontánea tienden a respirar con mayores volúmenes por un incremento de la capacidad funcional residual (CFR) (definida como el punto de equilibrio entre la estabilidad de la caja torácica y el retroceso elástico del pulmón) y el aumento del volumen residual con tendencia a respirar hacia la capacidad pulmonar total. Si el pulmón está más insuflado se requieren mayores variaciones en la presión pleural

y mayor trabajo de los músculos inspiratorios (W) para lograr distender el tejido pulmonar. Además, se activan fuerzas viscoelásticas del tejido pulmonar adyacente que incrementan la resistencia o el retroceso elástico.

Constantes de tiempo

El equilibrio entre el sistema de retroceso elástico, la resistencia y el final de la espiración determinan el tiempo necesario para el vaciamiento pulmonar, este tiempo es llamado *constante de tiempo*. Una constante de tiempo es el tiempo necesario para desocupar el 63% del volumen alveolar. En un pulmón sano, aproximadamente después de tres constantes de tiempo, el volumen corriente puede ser espirado.

Trabajo respiratorio

La definición de trabajo está dada como el producto presión – tiempo durante la inspiración. La aplicación de un soporte ventilatorio en la inspiración está encaminada a facilitar el esfuerzo inspiratorio, disminuir el consumo de oxígeno (O_2) y la producción de dióxido de carbono (CO_2) garantizando volúmenes minuto adecuados (VE).

Difusión

En la etapa final de la respiración el aporte de oxígeno a nivel de la circulación pulmonar y la remoción del dióxido de carbono, dependen de la difusión de estas moléculas a través de la membrana alvéolo-capilar. La efectividad de este proceso depende de tres variables:

- Área de difusión existente entre los dos compartimentos (aire – sangre).
- Diferencia entre presiones parciales de las moléculas entre los compartimentos.
- Grado de ventilación – perfusión (cortocircuito) existente.

La manipulación de estas variables garantiza y facilita el aporte y la remoción adecuada a los requerimientos del individuo (14).

Efectos de la ventilación mecánica no invasiva

Eficacia sobre el trabajo respiratorio

La definición de trabajo ya se ha valorado previamente y el soporte ventilatorio está orientado a facilitar el esfuerzo inspiratorio con sus consecuencias respectivas. En la actualidad la mayoría de los efectos de la VMNI sobre el trabajo respiratorio se han realizado en diferentes grupos de pacientes: enfermedad pulmonar crónica (EPOC) (15), enfermedad pulmonar restrictiva (16), falla respiratoria hipoxémica aguda, síndrome de hipoventilación (17), obesidad (18), edema pulmonar agudo cardiogénico (19), distrofia muscular de Duchenne, enfermedades neuromusculares (20) y lesión pulmonar aguda (ALI) (21). Su efectividad se ha valorado a través de diferentes parámetros como electromiografía diafragmática (EMG_{di}), consumo de oxígeno (VO_2), gasto energético en reposo, tolerancia al ejercicio y disnea. Estos datos revelan que el trabajo respiratorio es mayor en pacientes con algunas de estas patologías, dado por un incremento en las deflecciones negativas en las medidas de presiones esofágica (Δ Pes) y transdiafragmática (P_{di}), las cuales alcanzan 14 - 16 cm H_2O . Si se realiza una correlación de la curva de presión – tiempo con el consumo de oxígeno se alcanzan valores hasta 350 cm H_2O s/min, mayores de lo usual. La medición del trabajo (en unidades joules) muestra que el gasto normal es cercano a 1,23 J/L, mientras este grupo de pacientes genera valores hasta de 13,7 J/min. Los valores de PEEP intrínseca dinámica (PEEP_i) deben estar por debajo de los valores de presión de los músculos inspiratorios para iniciar el flujo de aire inspiratorio; estas medidas son superadas en 3 cm H_2O o 5 cm H_2O en pacientes críticamente enfermos. La VMNI genera eficacia respecto al trabajo ya que conduce a una reducción (Δ Pes) de 8 -15 cm H_2O (50-76%), reduce la P_{di} de 5-10 cm H_2O (42-62%) (20). La reducción en PTP oscila entre 127 cm H_2O s/min a 345 cm H_2O s/min, lo que representa una disminución de 20% al 78%, en promedio 189 cm H_2O s/min (55%). La medida en unidades joules para valorar la reducción del trabajo respiratorio mostró disminución con la VMNI desde 0,27 a 1,3 J/L (31-69%) (21-22). La disminución en la percepción de disnea estuvo entre

29 y 67% medida de esfuerzo inspiratorio y trabajo. La VMNI causó reducciones sustanciales en las medidas de la electromiografía diafragmática (EMG_{di}), que van del 17% al 93%, que significa reducción en el esfuerzo inspiratorio. En general todas las medidas de trabajo se reducen en aproximadamente el 60% con la VMNI. El tiempo de reducción en los esfuerzos inspiratorios y de la actividad de la (EMG_{di}), se logra durante 5 a 6 respiraciones.

Efectos sobre la resistencia y la fuerza muscular

En la mayoría de estas patologías la distensibilidad del parénquima pulmonar disminuye, mientras aumenta la resistencia de las vías aéreas. El aumento de la resistencia podría deberse al menor volumen pulmonar, a la broncoconstricción mediada por eferentes vagales; al estrechamiento de la vía aérea pequeña por aumento de la presión hidrostática en el espacio intersticial broncovascular o por la compresión de las vías aéreas centrales. La mayor resistencia de la vía aérea puede provocar limitación al flujo espiratorio (LFE), generando PEEP intrínseca dinámica (PEEP_i) y como consecuencia de estos fenómenos, aumento de la resistencia de las vías aéreas y del WOB (trabajo muscular). La aplicación de una presión positiva en la vía aérea origina un gradiente de presión que da lugar a mejoría en el flujo inspiratorio realizándose la espiración de forma pasiva nuevamente, debido a la retracción elástica pulmonar. Para cada gradiente de presión, el flujo generado dependerá de la resistencia de las vías aéreas y del cambio de volumen alveolar. En algunos estudios se ha correlacionado la tolerancia al ejercicio como una medida indirecta de la función de los músculos inspiratorios y de la resistencia de las vías aéreas encontrando un incremento entre 14-95% en este grupo de pacientes (23). Con el uso de la VMNI se logra una disminución en las resistencias de las vías aéreas en promedio de 37% (11 cm H₂O) (24).

Efectos relativos del nivel de presión soporte

El determinar la eficacia de la VMNI se requiere diferenciar los efectos del CPAP y los del soporte inspiratorio. La presión inspiratoria positiva reduce el WOB por disminución del producto presión

– tiempo (PTP) correlacionado con el consumo de oxígeno, durante la inspiración o efecto de “push-pull”. Este mecanismo es diferente al PEEP que reduce el WOB por dos acciones: por contrapeso sobre el PEEP_i y de este modo por reducción del umbral de carga inspiratoria (25), y por incremento de la distensibilidad del sistema respiratorio y así por reducción de la carga elástica en la inspiración (25). Diferentes estudios han comparado los efectos del CPAP con los del soporte de la inspiración más PEEP sobre el trabajo respiratorio y la disnea. En los pacientes con EPOC y con hipercapnia crónica, Nava (26) encontró que el incremento en la presión soporte de 10 cm H₂O a 20 cm H₂O causa una disminución de la P_{di} entre 4,5-5,9 cm H₂O (35-46%) y adicionalmente reduce PTP en 50-65%. Al aplicar PEEP de 5 cm H₂O se tendrá un efecto adicional y se reducirá significativamente la EMG_{di}. En pacientes con EPOC la aplicación de presión soporte paso a paso desde 5 hasta 20 cm H₂O de forma progresiva, también redujo WOB y la P_{di} en 15 a 20% en cada paso. Mientras se mantiene una presión inspiratoria constante, adicionando el PEEP de 5 cm H₂O a 10 cm H₂O, generalmente se produce un aumento en la P_{di} que lleva al mismo nivel de la presión inspiratoria pico que si no tuviera PEEP. Sin embargo, 10 cm H₂O fue menos efectivo en reducir el trabajo de los músculos inspiratorios que cuando se usó una presión soporte con un nivel de 15-20 cm H₂O con o sin PEEP. Hallazgos similares encontraron Appendini, que al combinar PEEP de 5 cm H₂O con presión soporte de 10 cm H₂O redujeron la PTP_{di} más (229 cm H₂O s/min, 53%) que con presión soporte de 10 cm H₂O (110 cm H₂O s/min, 22%) o CPAP de 5 cm H₂O (83 cm H₂O s/min, 19%) en pacientes críticamente enfermos con EPOC. Se ha encontrado que la ventilación proporcional asistida (PAV) con PEEP adicional de 5 cm H₂O mejora la tolerancia al ejercicio (26%) o PAV sin PEEP (8%). La ventilación no invasiva a través de CPAP sola ,reduce el trabajo inspiratorio y la carga de trabajo en los pacientes con EPOC. Además la aplicación paso a paso de presión con CPAP de 10 cm H₂O causa una reducción progresiva en el PEEP_i de aproximadamente 69%, PTP y la P_{di} 40-48%, respectivamente, lo que conduce a

una mejoría en 1,1 L en los volúmenes al final de la espiración. El PEEP ajustado logra la comodidad del paciente y la mejoría fisiológica conduciendo a reducción de trabajo inspiratorio a 29-20% asociado a control del PEEPi dinámico.

En los pacientes con lesión pulmonar aguda se ha reportado que el uso de CPAP de 10 cm H₂O reduce la PTP en 16% (40 cm H₂O s/min), en contraste con la presión soporte que reduce la PTP en 50% (133-142 cm H₂O s/min). También han reportado que el uso de BiPAP con presión soporte de 5 cm H₂O mejora el PEEP y la disnea más que el uso de CPAP con presión de 10 cm H₂O (27).

Efectos relativos de los modos de la ventilación mecánica no invasiva

Varios estudios han comparado la efectividad de diferentes modos para reducir el trabajo respiratorio durante la VMNI (PAV vs. PSV). En los pacientes con EPOC se encontraron reducciones similares en la disnea 30% y en el incremento de la resistencia al ejercicio. Entre pacientes hospitalizados con fibrosis quística (PSV y PAV), ambos modos logran el mismo nivel de apoyo inspiratorio y conducen a una reducción similar en la EMG \dot{v}_i 14-17% respectivamente (28). En cuanto a la disnea y la calidad del sueño en pacientes con EPOC y enfermedades restrictivas, la PSV y PAV lograron los mismos niveles de presión inspiratoria pico y PEEP, aunque la PAV presentó menor efecto de boca o nariz secas y mayor confort, lo cual se ha relacionado con un incremento y variabilidad del Vt que responde de forma continua a las demandas dadas por el esfuerzo y la mecánica pulmonar del paciente (28). En otros estudios se han comparado la ventilación controlada por volumen (VCV) con BiPAP en pacientes con EPOC estable. Ambos modos fueron iguales en cuanto al confort del paciente. Entre dichos modos se observó disminución de la Δ Pes de 9,5 cm H₂O vs. 8,8 cm H₂O, respectivamente, comparado con el modo no asistido, con el cual se logró una reducción de la respiración espontánea en 90%. En los pacientes con EPOC y con falla respiratoria aguda hipoxémica, se ha reportado disminución en el trabajo respiratorio y PTP en el modo VCV más que en el PSV.

Confort del paciente frente a la optimización de la función muscular respiratoria

Algunos estudios muestran la mayor reducción del WOB inspiratorio con el VCV, pero paradójicamente el disconfort con este modo es mayor que con el PSV. El modo PSV conduce a una disminución rápida de PTP de 200 cm H₂O /s con mayor reducción de P \dot{v}_i 62% y de Δ Pes 54%, pero también pobre tolerancia y mayor presencia de fugas en el circuito. Algunos estudios tienen combinaciones entre incrementos de la presión soporte y el PEEP para producir una mejoría lineal sobre el *drive* respiratorio y el patrón respiratorio. No obstante, el confort de los pacientes presenta una curva en forma de U, en donde se observa mayor incomodidad con niveles bajos o altos de soporte de presión. La zona de máximo confort ocurre entre un valor de PEEP de 5 cm H₂O con una presión soporte de 5-10 cm H₂O o con PEEP de cero y presión soporte de 15 cm H₂O. La disminución del confort con presiones altas se explica por la falta de coordinación entre paciente – ventilador y la presencia de esfuerzos no capturados (29).

Efectos de las interfases

Se han comparado los efectos de diferentes interfases (máscaras nasales, almohadillas nasales, oronasales y faciales) respecto al patrón y la tolerancia de la VMNI; se conoce que, a pesar de lograr un mejor Vt y un flujo pico máximo con una máscara facial, los pacientes se inclinan por las máscaras nasales. Una complicación importante asociada con la VMNI a largo plazo es la ruptura de la piel y la pérdida de confort, que generan el 18% de los fracasos asociados con su uso. Un estudio en sujetos normales no encontró diferencias significativas en cuanto al WOB con el uso de máscaras grandes o pequeñas, pero otros han mostrado que el WOB durante la PSV con máscara facial se reduce a cero en un tiempo promedio para alcanzar el nivel de presión de soporte de 330 ms, mientras que con el Helmet el tiempo para alcanzar el nivel de presión de soporte estaba entre 1,020 ms y 960 ms (30). Estos resultados sugieren precaución cuando se considere una interfase Helmet, particularmente en quienes tienen hipercapnia severa y cuando se requiere un incremento rápido en la ventilación alveolar.

Dispositivos de humidificación

A pesar de que la vía aérea superior no se interviene de manera directa durante la VMNI, la entrega prolongada de gas seco a alto flujo, puede ser superior a la capacidad de estas estructuras anatómicas para proporcionar humidificación adecuada; por tanto, se recomienda la humidificación suplementaria durante la VMNI. La elección del dispositivo puede generar impacto sobre el trabajo respiratorio, por ejemplo: un intercambiador de calor y humedad, en comparación con un humidificador térmico, durante la VMNI se asocia con mayor WOB (0,66 J/L vs. 0,36 J/L) y mayor trabajo muscular (W: 15,5 J/min frente a 8,4 J/min)

Patrón de la respiración

Se han evaluado los cambios en el patrón de la respiración. Las presiones inspiratorias conducen a reducciones sobre la carga inspiratoria con un aumento en el V_t aproximadamente de 230 ml (47%) y algunos cambios variables en la frecuencia respiratoria. En la mayoría de los estudios se produjo una disminución de 6 respiraciones/min (22%). A pesar de la disminución en la frecuencia respiratoria el aumento del V_t conduce a un aumento de la ventilación minuto (\dot{V}_E) en 3 L/min (31%) (31).

Efectos fisiológicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Una de las alteraciones fisiopatológicas centrales de la EPOC es la limitación del flujo espiratorio (LFE); las exacerbaciones de la EPOC empeoran bruscamente la LFE, debido a inflamación y broncoconstricción de las vías aéreas, lo cual conduce a hiperinflación dinámica, aumento del trabajo respiratorio, alteraciones del intercambio gaseoso y disfunción de la musculatura respiratoria. El tiempo espiratorio insuficiente aumenta el volumen al final de la espiración (EELV) y genera hiperinflación pulmonar dinámica (HD).

Además el patrón respiratorio generado por una carga inspiratoria elevada es rápido y superficial, limitando mucho más el tiempo espiratorio disponible para el vaciamiento pulmonar, hecho que causa mayor HD y conduce a presiones positivas intrínsecas

al final de la espiración (PEEPi o auto-PEEP). La PEEPi actúa como un umbral de carga inspiratoria sobre los músculos inspiratorios que deben vencerla para iniciar el flujo inspiratorio. Los valores de PEEPi oscilan entre 6-9 cm H₂O en EPOC estable pero aumenta en exacerbaciones entre 13-20 cm H₂O, generándose así un incremento del trabajo inspiratorio en 60%.

De otro lado, a diferencia de un sujeto normal que respira en la porción inclinada de la curva presión-volumen, durante una exacerbación debido a la HD, el paciente se ubica en la porción más elevada y plana de la curva, cerca a la capacidad pulmonar total (CPT), en cuyo sitio se necesitan grandes presiones inspiratorias para generar pequeños cambios de volumen. Los músculos respiratorios se adaptan a la hiperinflación crónica durante la respiración tranquila, pero durante el ejercicio esta capacidad es desbordada y causa aumento de la carga inspiratoria, mas conduce a disnea, aumento del WOB y W, alteraciones del intercambio gaseoso como hipoxemia e hipercapnia que refleja la incapacidad en el aumento en el V_t y la no optimización del espacio muerto fisiológico.

La VMNI, con PSV y PEEP, asiste la inspiración y reduce el trabajo respiratorio. Este efecto se debe a que la PEEP contrarresta el efecto de la PEEPi, disminuyendo el trabajo elástico estático, mientras que la PSV reduce el trabajo elástico y resistivo dinámico, que conduce a una disminución de la ΔP_{es} , P_{di} , PTP, W y WOB. La reducción del esfuerzo muscular se acompaña de un aumento del VT y una reducción de la frecuencia respiratoria, incrementándose el \dot{V}_E , además de mejorar los parámetros de gases arteriales en las primeras horas, como se resalta en otro apartado de este artículo.

Función cardiovascular y edema agudo de pulmón de origen cardiogénico

La principal característica del edema pulmonar agudo cardiogénico (EPA) es un incremento rápido de la presión hidrostática de los capilares pulmonares, que aumenta la tasa de filtración transvascular de los fluidos hacia el intersticio y los espacios alveolares. En esta situación la distensibilidad del

parénquima pulmonar se disminuye y aumenta la resistencia de las vías aéreas. La mayor resistencia de las vías aéreas conduce a limitación al flujo espiratorio (LFE) y generación de PEEPi. La consecuencia de estos fenómenos es el aumento del WOB y de la disnea.

En el curso del EPA los músculos respiratorios generan grandes deflexiones negativas de la presión pleural para iniciar la inspiración y mantener un V_t adecuado, pero estas presiones negativas agravan el edema, ya que incrementan tanto la precarga como la postcarga ventricular. Esto explica porqué el llenado y vaciado cardíaco son determinados por la diferencia de las presiones intracavitaria e intratorácica, que corresponde a la presión transmural (PTM). La amplitud de las deflexiones inspiratorias es mayor de lo normal; en EPA la PTM se encuentra aumentada, y cuanto mayor es la PTM durante la diástole, mayor es el llenado cardíaco (precarga). A su vez, a mayor PTM durante la sístole, mayor trabajo cardíaco (poscarga).

La aplicación de presión positiva continua de la vía aérea a través de CPAP o de VMNI con PSV y PEEP, conduce a dos tipos de efectos benéficos en el EPA, mejorando la función respiratoria y la función cardíaca.

En efecto, al elevar la presión intratorácica, con CPAP o con VMNI con PSV y PEEP se disminuye el cortocircuito intrapulmonar, optimizando la oxigenación y reduciendo la disnea. Además, el CPAP disminuye las deflexiones inspiratorias durante la sístole y en consecuencia la PTM, generando un descenso en el retorno venoso, y disminuyendo la precarga de ambos ventrículos. Durante la diástole, el CPAP aumenta la presión intratorácica y pericárdica, lo que produce una disminución de la PTM y una reducción de la poscarga. La reducción de la precarga genera una disminución rápida del edema, y la disminución en la pre y poscarga mejoran la función ventricular y pueden promover un aumento del gasto cardíaco. Se ha observado que los efectos sobre la precarga se producen en pacientes con disfunción sistólica y diastólica, diferente al incremento del gasto cardíaco que sólo ocurre cuando está comprometida la contractilidad (33).

Los efectos hemodinámicos de la VMNI son muy variados y también dependen del uso del PEEP, del modo de VMNI. Se han comparado el uso de CPAP de 10 cm H_2O con el BiPAP de 15/10 cm H_2O en este grupo de pacientes y se ha observado una disminución del 19% del gasto cardíaco (1,1 L/min/ m^2) en enfermos, frente a sujetos normales donde la disminución del gasto cardíaco se percibió de forma significativa en el 31% (2,3 L/min/ m^2) con presión de 20 cm H_2O , pero estos hallazgos también se relacionan principalmente con el tipo de interfase utilizada durante la ventilación (34).

Las mejorías en el patrón respiratorio y los gases arteriales (pH arterial 7,18-7,28 y $PaCO_2$ 12 mm Hg, 21%) (35), se han reportado en pacientes con edema pulmonar cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio con VMNI a través del modo PSV cuando se usan presiones inspiratorias y espiratorias de 15-21/4-5 cm H_2O . En un estudio multicéntrico aleatorizado controlado que comparó BiPAP (12,05 cm H_2O) con CPAP (8 cm H_2O), los dos modos fueron igual de eficaces en la reducción de la frecuencia cardíaca en 9-22 latidos/min (8-19%), disnea y en la mejoría los gases arteriales (35-37).

Función en el intercambio gaseoso – pulmonar

Muchos estudios han mostrado los efectos a corto y largo plazo de la VMNI en el intercambio gaseoso en pacientes con enfermedad pulmonar. Algunos de estos, a largo plazo (días o meses) en pacientes que recibieron VMNI domiciliaria, concordaron en que la tendencia de los hallazgos era hacia la mejoría. En general, se produce aumento del pH arterial en 0,06, disminución de la $PaCO_2$ en promedio de 9 mm Hg, elevación de la PaO_2 en 8 mm Hg y mejoría en la relación de PaO_2 y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2 / FiO_2) que se incrementó en 27 mm Hg (34).

Conclusiones

Este artículo muestra los efectos fisiológicos de la VMNI con resultados destacados como la reducción en el promedio del WOB que es 15 cm H_2O y que está relacionado con los cambios en ΔP_{es} y en P_{di} durante la ventilación, aumento del V_t que

conduce a mejoría del \dot{V}_E , capacidad del PEEP aplicado para contrarrestar la sobrecarga de los efectos de PEEPi, reducción en la percepción de la disnea, resincronización del *drive* respiratorio y mejoría de los parámetros gasimétricos.

La reducción del WOB se logra con una presión soporte de 15 cm H₂O y un PEEP de 5 cm H₂O y retorno del esfuerzo inspiratorio a los niveles normales, principalmente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. También se establece que no se puede lograr un reposo absoluto de los músculos inspiratorios dado que las presiones de 20 cm H₂O, conducen a mayor número de fugas y menor confort. Por lo tanto, la posibilidad de una descarga completa de los músculos inspiratorios del paciente se ve reprimida por el límite superior de la presión inspiratoria positiva. Todas estas variables deben considerarse en el momento de iniciar este tipo de soporte.

Bibliografía

- Barach AL, Martin J, Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 1938;12:754-95.
- Alba A, Khan A, Lee M. Mouth IPPV for sleep. *Rehabilitation gazette.* 1984;24:47-9.
- Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest.* 1990;97:52-72.
- Thokala P, Goodacre S, Sala M, Penn-Ashman J. Cost-effectiveness of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute respiratory failure. *Ann Emerg Med.* 2015;196-204.
- Hedly-Whyte J, Burgess GE, Feeley TW, Miller MG. Applied physiology of respiratory care. Chapter 2: Effect of controlled ventilation on the lungs and cardiovascular system. Boston: Little, Brown and Company; 1976. p. 13-35.
- Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med.* 1975;292(6):284-9.
- Kallet RH, Campbell AR, Dicker RA. The effects of tidal volume demand on work of breathing during lung protective ventilation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34(1):8-14.
- Flick GR, Bellamy PE. Diaphragmatic contraction during assisted mechanical ventilation. *Chest.* 1989;96(1):130-5.
- Colgan FJ, Barrow RE, Fanning GL. Constant positive-pressure breathing and cardiorespiratory function. *Anesthesiology.* 1971;34:145-51.
- Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology.* 1966;27(5):584-90.
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end expiratory pressure. *Am Rev Resp Dis.* 1988;137:1159-64.
- Shaffer TH, Wolfson MR, Panitch HB. Airway structure, function and development in health and disease. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:3-14.
- Ferris Bg, Mead J, Opie LH. Partitioning of respiratory flow resistance in man. *J Appl Physiol.* 1964;19:653-8.
- Bryan AC, Bentiglovia LG, Beereel F. Factors affecting regional distribution of ventilation and perfusion in the lung. *J Appl Physiol.* 1964; 19: 395-402.
- Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest.* 1990;97(1):150-8.
- Winck JC, Vitacca M, Morais A, Barbano L, Porta R, Teixeira-Pinto A, Ambrosino N. Tolerance and physiologic effects of nocturnal mask pressure support vs. proportional assist ventilation in chronic ventilatory failure. *Chest.* 2004;126(2):382-8.
- Girault C, Richard J-C, Chevron V, Tamion F, Pasquis P, Leroy J, Bonmarchand G. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest.* 1997;111(6):1639-48.
- Waldhorn RE. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest.* 1992;101(2):516-21.
- Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(6):1799-806.
- Toussaint M, Soudan P, Kinnear W. Effect of noninvasive ventilation on respiratory muscle loading and endurance in Duchenne patients. *Thorax.* 2008;63(5):430-4.
- L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1112-8.
- deLucas P, Tarancon C, Puente L, Rodriguez C, Tatay E, Monturiol JM. Nasal continuous positive airway pressure in patients with COPD in acute respiratory failure. *Chest.* 1993;104(6):1694-7.
- Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest.* 1994;105(4):1053-60.
- Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1985;63(6):598-607.
- Sydow M, Golish W, Buscher H, Zinserling J, Crozier TA, Burchardi H. Effect of low-level PEEP on inspiratory work of breathing in intubated patients, both with healthy lungs and with COPD. *Intensive Care Med* 1995;21(11):887-95.

26. Nava S, Ambrosino N, Rubini F, Fracchia C, Rampulla C, Torri G, Calderini E. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest*. 1993;103(1):143-50.
27. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, Drinkwater JH, Hill NS. Randomized prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med*. 1997;25(4):620-8.
28. Wysocki M, Richard JC, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002;30(2):323-9.
29. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med*. 1995;21(11):871-9.
30. Racca F, Appendini L, Gregoretti C. Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99(4):1262-71.
31. Ambrosino N, Nava S, Bertone P, Fracchia C, Rampulla C. Physiologic evaluation of pressure support ventilation by nasal mask in patients with COPD. *Chest*. 1992;101(2):385-91.
32. Porta R, Vitacca M, Clini E, Ambrosino N. Physiological effects of posture on mask ventilation in awake stable chronic hypercapnic COPD patients. *Eur Resp J*. 1999;14(3):517-22.
33. Kilger E, Briegel J, Haller M, Frey L, et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive Care Med*. 1999;25(12):1374-80.
34. Ambrosino N, Nava S, Torbiki A, Riccardi G, Fracchia C, Opasich C, Rampulla C. Haemodynamic effects of pressure support and PEEP ventilation by nasal route in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1993;48(5):523-8.
35. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med*. 1991;325(26):1825-30.
36. Rasanen J, Heikkila J, Downs J, Nikki P, Vaisanen I, Viitainen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1985;55(4):296-300.
37. Masip J, Betbese AJ, Paez J, et al. Noninvasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized trial. *Lancet*. 2000;356(9248):2126-32.

Utilidad del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica

Utility of bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia

GUILLERMO ORTIZ, MD.⁽¹⁾; ANTONIO LARA GARCÍA, MD.⁽²⁾; MANUEL GARAY FERNÁNDEZ, MD.⁽³⁾

Resumen

La neumonía asociada a la ventilación mecánica es la principal causa de infección y muerte en la unidad de cuidado intensivo. El diagnóstico implica la presencia de signos sistémicos de infección, infiltrados pulmonares nuevos o que empeoran y pruebas bacteriológicas positivas; sin embargo todas estas son características no específicas que pueden ser causadas por múltiples circunstancias en el paciente crítico. Además, el inicio tardío o inadecuado de antibióticos también empeora el pronóstico y el desenlace en la neumonía asociada a la ventilación mecánica, por tanto la información microbiológica es de vital importancia para disminuir la brecha del tratamiento empírico.

Las técnicas para toma de muestras invasivas del tracto respiratorio inferior incluyen la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar o cepillo protegido, cuyas muestras se procesan para obtener el aislamiento cuantitativo de los gérmenes. Las técnicas no broncoscópicas descritas incluyen el aspirado endotraqueal y el mini-lavado broncoalveolar, que tienen un punto de corte diferente en los cultivos para ser considerados positivos. La decisión del mejor método de toma de muestra para el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica, sigue siendo controversial y hasta ahora ninguno ha demostrado ser superior. Así entonces, se recomienda utilizar aquella técnica que pueda ser obtenida de forma rápida en cada centro por parte de personal experimentado y familiarizado con la misma. La terapia temprana y correcta para el manejo de esta condición ha demostrado su relevancia a través de múltiples estudios que se analizan en este artículo. La interpretación meticulosa de los resultados de los cultivos debe llevar a de-escalar la terapia antibiótica para cumplir con las políticas de uso apropiado de antibióticos y disminución de la mortalidad.

Palabras clave: lavado broncoalveolar, neumonía asociada a la ventilación mecánica, lavado bronquial no broncoscópico.

Abstract

Ventilator-associated pneumonia is the main cause of infection and death in the intensive care unit. Its diagnosis implies the presence of systemic signs of infection, new or worsened pulmonary infiltrates, and positive bacteriologic tests; however, these are non-specific characteristics that may be caused by multiple circumstances in the critically ill patient. Moreover, late or inadequate initiation of antibiotic therapy also worsens the prognosis and outcome of ventilator-associated pneumonia, and therefore microbiologic information is of vital importance for reducing the gap of empirical treatment.

One invasive technique for obtaining samples of the lower respiratory tract is bronchoscopy with bronchoalveolar lavage or protected brush. Samples are processed to obtain quantitative isolation of germs. Non-bronchoscopic techniques have also been described, including endotracheal aspiration and mini-bronchoalveolar lavage; the cut-points of these techniques, in order that they may be considered positive, are different. The decision concerning the best method for obtaining samples for diagnosing ventilator-associated pneumonia is still controversial, and until now none of them has proven to be superior. At any rate, it is advisable to use

⁽¹⁾Internista, Neumólogo, Intensivista. Jefe Unidad de Cuidado Intensivo. Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumólogo, Intensivista. Unidad Cuidado Intensivo. Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia

⁽³⁾Internista, Neumólogo. Unidad Cuidado Intensivo. Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Guillermo Ortiz, correo electrónico: ortiz_guillermo@hotmail.com

Recibido: 10/03/16. **Aceptado:** 19/03/16.

the technique that may be readily performed in each center by experienced practitioners who are familiar with the technique. Early and adequate therapy for the management of ventilator-associated pneumonia has shown its importance in many studies that are analyzed in this article. Judicious interpretation of culture results should lead to de-escalation of antibiotic therapy, in order to comply with policies concerning adequate antibiotic use and reduction of mortality.

Keywords: bronchoalveolar lavage, ventilator-associated pneumonia, non-bronchoscopic bronchial lavage.

Introducción

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM), como complicación en pacientes críticamente enfermos, puede ser difícil de distinguir clínicamente de otros procesos patológicos; además, constituye la principal causa de infección y muerte en la unidad de cuidado intensivo (1, 5). El diagnóstico de esta entidad se basa en tres componentes: signos sistémicos de infección, opacidades parenquimatosas nuevas o que empeoran en la radiografía de tórax y pruebas bacteriológicas de infección pulmonar (1, 3). Para determinar la confiabilidad de estos parámetros se han diseñado diferentes trabajos que demuestran baja confiabilidad del diagnóstico clínico (1). Signos de infección como fiebre, taquicardia y leucocitosis, son inespecíficos y pueden estar causados por cualquier condición que promueva la liberación de citoquinas. Eventos traumáticos, por ejemplo, generan cambios en estos parámetros representando síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por su sigla en inglés) no infeccioso, que puede llevar a inicio de tratamiento antibiótico no indicado.

El diagnóstico de NAVM requiere, además, cambios en la radiografía de tórax, que suelen ser insuficientes por su bajo grado de especificidad (3, 4). Un estudio observacional demostró que sólo el 43% de los pacientes que tenían evidencia clínica y radiográfica para el diagnóstico de NAVM, contaron con la confirmación histopatológica mediante autopsia (1), lo que se suma a una alta variabilidad interobservador.

En escenarios aún más complejos, como en lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la aparición de signos de respuesta inflamatoria sistémica y los cambios en la radiología y en la oxigenación, hacen que la

predicción clínica de neumonía bacteriana se acerque al 29% de los casos al compararla con el estudio histopatológico en autopsia (2).

Publicaciones recientes demuestran que el inicio tardío o inadecuado del tratamiento antibiótico incrementa la posibilidad de desenlaces que empeoran el pronóstico clínico e incrementan la mortalidad (6, 7), de ahí que se haga necesario instaurar un cubrimiento antibiótico lo suficientemente amplio para incluir microorganismos propios del ámbito nosocomial (5). Por el contrario, el inicio de antibióticos de espectro excesivo podría determinar alta morbilidad y mortalidad en los pacientes en cuidado crítico (8, 21). De esta manera, la información microbiológica tiene como objetivo ayudar en la disminución del tiempo de tratamiento empírico de amplio espectro tanto como sea posible, garantizado un uso ajustado de los agentes antimicrobianos. Así mismo, aportar en el conocimiento de la microbiología propia del lugar en el cual se lleva a cabo la práctica clínica, son datos que constituyen la base para el inicio empírico de la terapia, teniendo como referencia la ecología propia de la Unidad de Cuidado Intensivo.

Estudio de muestras del tracto respiratorio inferior

En la aproximación etiológica propuesta en el consenso de la ATS (*American Thoracic Society*) publicado en el año 2005, los pacientes con sospecha de neumonía asociada al ventilador deben ser sometidos a estudio de muestras del tracto respiratorio inferior, análisis microbiológico y cultivo de las mismas antes del inicio del tratamiento antibiótico (3).

Las técnicas para toma de muestras se dividen en invasivas y no invasivas, de las cuales se obtienen cultivos que pueden ser cuantitativos o cualitativos.

Técnicas invasivas

Bajo la utilización de fibrobroncoscopia se obtienen el lavado broncoalveolar (LBA) o el lavado con cepillo protegido (LCP), que al ser procesados permiten el estudio microbiológico en el que se establecen las unidades formadoras de colonia (UFC) del microorganismo implicado, y se identifican puntos de corte específicos para el diagnóstico (10^4 para el LBA y 10^3 UFC/ml para el LCP) (9, 28), otorgándole características cuantitativas al aislamiento. La sensibilidad reportada para el LCP y el LBA es del 33-100% y del 42-93%, respectivamente, en tanto que la especificidad es del 50-100% y del 45-100% (30). La implementación requiere el uso de solución salina estéril o el dispositivo de cepillo a través del fibrobroncoscopio según técnicas estandarizadas para la realización del procedimiento, respectivamente.

Técnicas no invasivas

Las técnicas no broncoscópicas incluyen el aspirado endotraqueal (AET) y el mini-BAL, técnicas que requieren la utilización de dispositivos de instilación y succión de solución salina de manera ciega. Algunos trabajos proponen el punto de corte para aspirado endotraqueal (AET) de 10^6 UFC/ml con el fin de determinar la significancia del aislamiento (29) con sensibilidad que varía desde 38 hasta 100% y especificidad de 14 a 100% (31).

El análisis de muestras de la vía aérea ha incluido desde el Gram de la secreción traqueal hasta cultivos cualitativos y cuantitativos. Del primero, se cuenta en la literatura con diferentes estudios que han planteado su utilidad en el diagnóstico e inicio de la terapia antibiótica. Un metaanálisis (22) reciente publicado por O'Horo et al., evaluó el papel de la tinción de Gram en aislamientos de la vía respiratoria para el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) frente a cultivo, e informó sensibilidad combinada de tinción de Gram para NAVM de 0,79 (0,77-0,81 95% IC, $p < 0,0001$) y especificidad de 0,75 (0,73 a 0,78 IC 95%, $p < 0,0001$).

El valor predictivo negativo de la tinción de Gram para una prevalencia de 20-30% de NAVM, es del 91%, es decir que un Gram negativo para bacterias

obtenido durante los estudios hace muy poco probable la presencia de una NAVM. Sin embargo, el valor predictivo positivo de la tinción de Gram fue sólo del 40%. El grado de correlación evaluado con el índice Kappa fue de 0,42 para organismos grampositivos y 0,34 para organismos gramnegativos. Por tanto, el resultado de tinción de la grampositiva, no debe utilizarse para establecer la terapia antibiótica hasta que los cultivos estén disponibles.

Tres estudios aleatorizados (13, 15, 16) publicados por Torres et al., demostraron no encontrar diferencia significativa en morbilidad o mortalidad al comparar técnicas invasivas (LBA/LCP) frente a técnicas no invasivas (AET). No obstante, al evaluar la consistencia de la evidencia, estos ensayos clínicos contaron con un número reducido de pacientes y por consiguiente su poder estadístico puede ser limitado por el tamaño de la muestra, disminuyendo la capacidad de detectar las diferencias entre los grupos analizados.

De otra parte, el estudio de Fagon (12) incluyó 413 pacientes en cuidado intensivo con sospecha clínica de NAVM. Al comparar técnicas invasivas frente a estudios de muestras obtenidas mediante aspirado traqueal, el grupo de diagnóstico con técnica invasiva recibió menos días de antibioterapia (11,4 vs. 7,5), menor cantidad de antibiótico por día (1,0 vs. 1,3) y menor disfunción orgánica del día 3 al 7. La mortalidad demostrada a los 14 días fue significativamente menor en el grupo de diagnóstico con técnica invasiva (16,2 vs. 25,8 $p=0,022$), sin que se demostrara diferencia en el tiempo evaluado a los 28 días.

Un estudio multicéntrico que contó con 740 pacientes y sospecha de NAVM publicado por el *Canadian Critical Care Trial group* (19), evaluó la hipótesis, que el cultivo cuantitativo del lavado broncoalveolar (BAL) se asociaba con menores tasas de mortalidad y mayor uso de la terapia antibiótica específica frente a los no cuantitativos al usar aspirado endotraqueal (AET), sin hallar diferencia significativa en términos de mortalidad (18,9% y 18,4%, respectivamente; $p=0,94$), terapia dirigida o días de estancia en UCI o en el hospital. Es importante destacar que los pacientes que se sabían colonizados o infectados por especies de *Pseudomonas*

o *Staphylococcus* resistentes a la meticilina se excluyeron del análisis, hecho que generó controversia, dado que la población a la cual se hace frente en cuidado intensivo presenta como principal causa etiológica estos microorganismos (20).

Datos obtenidos en el estudio publicado por Shorr (14) demostraron que el uso de técnicas invasivas podría derivar en cambio en la prescripción, modificando el régimen antibiótico hasta en el 50% de los pacientes.

La decisión del mejor tipo de muestra para el diagnóstico de NAVM continúa siendo controversial y hasta el momento el tipo de procedimiento para su obtención no ha demostrado ser superior uno al otro (9, 10). La muestra recomendada para el diagnóstico es aquella que pueda ser obtenida de forma rápida en cada centro, por el clínico según su grado de experiencia (Guías británicas de diagnóstico y tratamiento de la NAVM) (11).

La terapia temprana y adecuada para el manejo de la NAVM ha demostrado su importancia a través de diferentes estudios, lo cual ha generado un impacto positivo en la mortalidad (6, 17, 18). En el estudio publicado por Alvares-Lerma (17), hasta el 43% de los pacientes requirieron modificación del tratamiento antibiótico y la principal causa (62% de los casos) de cambio fue el cubrimiento inadecuado de microorganismo, con aumento significativo de la mortalidad en dicho grupo. La mortalidad no se ve afectada por el uso o no de la broncoscopia, sino por el inicio adecuado y temprano del tratamiento.

Las técnicas broncoscópicas y no broncoscópicas para el diagnóstico de NAVM han sido comparadas por diferentes autores en un intento por demostrar la utilidad de las mismas (12-14). La evidencia demuestra que si bien el uso de técnicas broncoscópicas no genera impacto en la mortalidad, tiempo de estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica o estancia hospitalaria su uso permite ajustar el espectro antibiótico y lograr deescalar más rápido el tratamiento (12, 13, 19). Aunque las primeras experiencias con deescalamiento son limitadas, los datos disponibles

sugieren que los resultados podrían mejorar con su uso. Estos resultados incluyen menor uso de antibióticos, menor número de episodios secundarios de neumonía, menor resistencia antibiótica, menor duración y eventualmente reducción de la mortalidad (24-26).

Datos recientes sugieren beneficio, con disminución de la mortalidad asociada a la decisión de deescalar la terapia antibiótica en pacientes en *shock* séptico y sepsis severa (32). La publicación presentada por Joung et al. en 2011 (33), reporta inclusión de pacientes con neumonía nosocomial en quienes se practicó aislamiento microbiológico mediante toma de lavado broncoalveolar o aspirado traqueal. Se observó que aquellos en quienes se logró deescalamiento tuvieron una tasa de mortalidad significativamente más baja en comparación con los pacientes del grupo de no deescalamiento a los 14 (2,3 vs. 10,8%, respectivamente; $p=0,08$) y 30 días (2,3 vs. 14%, respectivamente; $p=0,03$) de seguimiento.

Cultivos cuantitativos vs. cualitativos

En 2014 se publicó el metaanálisis de Breton al (34), en el cual se analiza la utilidad de los cultivos cuantitativos vs. Los cualitativos. La mortalidad por todas las causas acumulada fue del 25,4% (159/626) en el grupo de aislamientos cualitativos y el 23,1% (142/614) en el cuantitativos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el uso de cultivos cuantitativos vs. cualitativos (RR 0,91; 95% IC 0,75 a 1,11).

En la actualidad, sin embargo, se requieren más datos sobre esta estrategia y la utilidad de los cultivos cuantitativos o cualitativos para su implementación.

Conocer el comportamiento epidemiológico de las instituciones, teniendo clara la prevalencia de los principales microorganismos causales de las infecciones respiratorias, puede llegar a ser la mejor oportunidad para lograr iniciar de forma empírica el tratamiento apropiado, para lo cual es necesario contar con aislamientos microbiológicos con puntos de corte confiables (cultivos cuantitativos) que permitan distinguir entre gérmenes producto de colonización vs. gérmenes etiológicos o causales.

Tabla 1. Informe GRUVECO año 2010 (20).

	Frecuencia	Porcentaje
Aspirado endotraqueal cuantitativo	27	69,2
Aspirado endotraqueal cualitativo	5	12,8
Lavado broncoalveolar broncoscópico	5	12,8
Lavado broncoalveolar no broncoscópico	2	5,1
Total	39	100,0

Para nuestra población se sabe, a través de los datos aportados por GRUVECO (20), que la técnica más utilizada para el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación es el aspirado traqueal (69,2%), pese a ello, el número de cultivos para el estudio de la NAVM continúa siendo bajo (tabla 1).

Diferentes análisis (27) de la información existente demuestran que el uso del estudio microbiológico no aumenta la sensibilidad en el diagnóstico de NAVM. La aproximación en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con NAVM, incluye el inicio temprano de la terapia antibiótica y la posterior rectificación de acuerdo con la respuesta clínica y el resultado de cultivos.

Conclusiones

1. La evidencia existente en los diferentes ensayos clínicos y metaanálisis (23) no sugiere beneficio en términos de mortalidad, días de ventilación mecánica o estancia en UCI al comparar técnicas invasivas frente a no invasivas.
2. El inicio temprano y apropiado de antibiótico, independiente del método diagnóstico utilizado, es la única medida de intervención que ha demostrado mejores resultados en términos de supervivencia de los pacientes con NAVM (6, 17, 18).
3. Lograr deescalar la terapia antibiótica en infecciones severas, *shock* séptico y neumonía nosocomial se puede asociar con la política de uso apropiado de antibióticos y disminución de la mortalidad.
4. El beneficio de los métodos de aislamiento microbiológico y la realización de cultivos cuantitativos

se asocian con la evaluación en el uso apropiado del tratamiento y la disminución del tratamiento antibiótico innecesario.

5. Los cultivos cuantitativos son la fuente de información para el conocimiento de los gérmenes causales más frecuentes.
6. Se recomienda realizar aislamiento microbiológico en pacientes con sospecha NAVM mediante la mejor técnica disponible en el sitio de práctica clínica.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1992;101(2):458.
2. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury. *Chest*. 1981;80(3):254.
3. American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388.
4. Rubin SA, Winer-Muram HT, Ellis JV. Diagnostic imaging of pneumonia and its complications in the critically ill patient. *Clin Chest Med*. 1995;16(1):45.
5. Kollef MH. What is ventilator associated pneumonia and why is it important? *Respiratory Care*. 2005;50:714-21.
6. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *CHEST*. 2002;122(1):262-8.

7. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Grupo Argentino de Estudio de la Neumonía Asociada al Respirador (GANAR) group Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:158-64.
8. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2001;134(4):298-314.
9. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117:198S-202S.
10. de Jaeger A, Litalien C, Lacroix J. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: A meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 1999;27(11):2548-60.
11. Lim W, Baudouin S, George R, Hill A, Jamieson C, Jeune I, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 (Suppl III):iii1-iii55.
12. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(8):621-30.
13. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, Nuñez ML, Niederman M. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:371-6.
14. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33(1):46-53.
15. Ruiz M, Torres A, Ewig S. Noninvasive Versus Invasive Microbial Investigation in Ventilator-associated Pneumonia: Evaluation of Outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:119-25.
16. Solé Violán J, Fernández JA, Benítez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodríguez de Castro F. *Crit Care Med*. 2000 Aug;28(8):2737-41. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2737-41.
17. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Int Care Med*. 1996;22(5):387-94.
18. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997; 111(3):676-85.
19. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*. 2006; 355(25):2619-30.
20. Ortiz G, Garay M, Fonseca N, Molina F, Lara A, Dueñas C, Epidemiología de la neumonía asociada a ventilador en 39 unidades de cuidados intensivos de Colombia (2007-2009). Informe año 2010. *Act Colomb Cuidado Int*. 2011;11(1):12-9.
21. Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest*. 2002;122:2183-96.
22. O'Horo J, Thompson D, Safdar N. Is the Gram Stain Useful in the Microbiologic Diagnosis of VAP? A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(4):551-61.
23. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD006482.
24. Soo Hoo GW, Wen E, Nguyen TV, Goetz MD. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest*. 2005;128:2778-87.
25. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32:2183-90.
26. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129:1210-8.
27. Rea-Neto A, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri M, Reinhart K, Sakr Y. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2008;12:R56.
28. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:231-40.
29. Marquette CH, Georges H, Wallet F, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:138-44.
30. Fagon JY, Chastre J, Domart Y et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:877-84.
31. Torres A, Puig de la BJ, Xaubet A, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:306-10.
32. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Int Care Med*. 2014;40(1):32-40.
33. Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.
34. Berton D, Kalil AC, Teixeira P. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;30(10):CD006482.

Neumonía intersticial linfocítica asociada a lupus eritematoso sistémico

Una neumopatía infrecuente pero no inexistente

Lymphocytic interstitial pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. An uncommon, but not inexistent condition

MARTHA ALEJANDRA CASALLAS RIVERA, MD.^(1,3); ALEJANDRO GONZÁLEZ MUÑOZ, MD.^(1,2);
MARÍA JOSÉ OSPINA PERDOMO, MD.^(1,3)

Resumen

La neumonía intersticial linfocitaria es una entidad poco frecuente, constituida por una hiperplasia linfoide no neoplásica del tejido linfoideo intersticial pulmonar. Está asociada a fenómenos autoinmunes o infecciones virales, virus de la inmunodeficiencia humana o mononucleosis, así como al lupus eritematoso sistémico aunque es poco común. La sintomatología es variable: tos seca, dolor torácico, disnea, y en menor frecuencia fiebre, artralgias y pérdida de peso.

Se presenta el caso de una mujer de 40 años de edad con antecedente de lupus eritematoso sistémico diagnosticado en 1998, quien presentó patología pulmonar compatible con neumonía intersticial linfocitaria confirmada por clínica, hallazgos radiológicos e histopatológicos; fue tratada con corticoide, ciclofosfamida, azatioprina e inmunoglobulina, pero debido al compromiso inmunológico ha desarrollado varias complicaciones infecciosas.

Palabras clave: neumonía, intersticial, hiperplasia, lupus eritematoso sistémico, micetoma, tuberculosis.

Abstract

Lymphocytic interstitial pneumonia is an uncommon condition characterized by non-neoplastic lymphoid hyperplasia of the interstitial lymphoid tissue of the lung. It is associated with autoimmune phenomena or viral infections, human immunodeficiency virus or mononucleosis, as well as systemic lupus erythematosus, although it is uncommon. The symptoms vary: dry cough, chest pain, dyspnea, and, less often, fever, arthralgia, and weight loss.

We present the case of a 40-year old female with a background of systemic lupus erythematosus diagnosed in 1998, who presented with pulmonary illness consistent with lymphocytic interstitial pneumonia, confirmed by clinical, radiologic, and histopathologic findings. She was treated with corticoids, cyclophosphamide, azathioprine, and immunoglobulin; however, due to her compromised immunologic system, she has developed several infectious complications.

Keywords: pneumonia, interstitial, hyperplasia, systemic lupus erythematosus, mycetoma, tuberculosis.

⁽¹⁾Médico internista. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Samaritana. Bogotá, Colombia

⁽²⁾Estudiante de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

⁽³⁾Residente de Medicina Interna. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Martha Alejandra Casallas Rivera, correo electrónico: m_aleja99@hotmail.com

Recibido: 30/01/16. Aceptado: 20/01/16.

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un grupo de patologías que afectan el intersticio pulmonar, y cuya característica común es la inflamación intersticial y la fibrosis (1).

La etiología de estas entidades es determinante para su clasificación fisiopatológica; entre ellas, las neumonías intersticiales idiopáticas son las más infrecuentes (2).

Bajo el término general de neumonía intersticial idiopática se incluyen la neumonía intersticial usual/fibrosis pulmonar idiopática, la neumonía intersticial no específica, la neumonía intersticial descamativa, la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar, la neumonía organizada, la neumonía intersticial aguda y la neumonía intersticial linfocítica (3).

Esta última fue descrita por primera vez por Liebow y Carrington en 1966; es la menos común de estas entidades y ocurre como una reacción inflamatoria con infiltrado difuso policlonal de células linfocíticas alrededor de la vía aérea, septos y tejido intersticial pulmonar (4) células plasmáticas o histiocitos que infiltran el intersticio pulmonar y/o los espacios alveolares, probablemente a causa de estímulos externos o secundaria a enfermedades sistémicas asociadas (5).

Los infiltrados están dados fundamentalmente por linfocitos B y T, que forman centros germinales en los espacios peribronquiales hasta alcanzar el intersticio en estadios avanzados.

En las patologías asociadas a la neumonía intersticial linfocitaria se ha reportado, según la entidad, dominancia de celularidad citotóxica o ayudadora; por ejemplo, en pacientes con VIH se hallaron infiltrados de linfocitos citotóxicos CD8 (+) (6), mientras que en la hipogammaglobulinemia y en las patologías del sistema inmune se halló predominancia de linfocitos ayudadores CD4 (+) (7).

En cuanto a su epidemiología se desconoce mucha información debido a la falta de documentación y diagnóstico apropiado, siendo más frecuente en mujeres (1:2,75) con una edad promedio de 45 años (8).

La neumonía intersticial linfocitaria idiopática se observa en el 20% de los casos, mientras que un 39% de estos son ligados a enfermedades autoinmunes, con mayor frecuencia artritis reumatoidea seguida por síndrome de Sjögren en un 0,9% y siendo muy rara en lupus eritematoso sistémico (LES), en cuyo caso se evidencia generalmente neumonía intersticial aguda (9); alrededor de 60 a 80% de los casos se asocia a disproteinemias, la mayoría hipergammaglobulinemia e infrecuentemente hipogammaglobulinemia, sin que necesariamente todas las personas afectadas por estas patologías desarrollen neumonía intersticial (2, 10, 11). El síntoma más frecuente es la tos seca (70% de los casos) y en un menor porcentaje disnea, astenia, diaforesis, febrícula, pérdida de peso, artralgias y dolor torácico, ocasionalmente de características pleuríticas (8).

En la tomografía de alta resolución (TACAR) de tórax los hallazgos característicos incluyen áreas multifocales de vidrio deslustrado, generalmente bilateral y predominantemente en lóbulos inferiores, pequeños nódulos centrolobulillares de contornos mal definidos y quistes redondeados de paredes finas (figura 1) (12, 3), esto último asociado principalmente con enfermedad autoinmune (13).

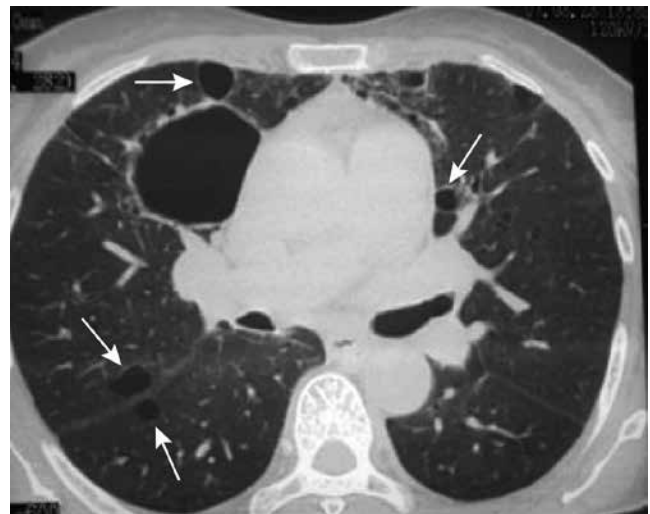


Figura 1. TACAR de tórax con presencia de múltiples quistes de pared delgada a nivel basal bilateral; patrón radiográfico de neumonía intersticial linfocitaria.

En la biopsia pulmonar se esperaría encontrar las infiltraciones celulares del tejido; el problema del diagnóstico histológico radica en el tamaño de la muestra de la biopsia y en la heterogeneidad de las lesiones, de modo que la biopsia transbronquial convencional tiene un papel limitado, mientras que la biopsia pulmonar se hace de acuerdo con el estado del paciente y la experiencia del equipo médico, para establecer el pronóstico de la enfermedad.

Finalmente, el diagnóstico de esta entidad es avalado por los hallazgos de la escanografía de tórax de alta resolución TACAR de tórax y los hallazgos histológicos complementarios.

El tratamiento óptimo no está estandarizado y en la literatura solo se cuenta con recomendaciones de expertos. Se plantea el uso de corticoides con resolución completa del cuadro o estabilización de la sintomatología en algunos estudios (8), en tanto que en caso de mala respuesta o pobre pronóstico algunos autores describen el empleo de ciclosporina A sola o azatioprina y ciclofosfamida, ya sean individuales o con esteroides, las cuales han demostrado mejoría en pacientes con esta patología (14), para aquellos que tenían diagnóstico por alta sospecha y no por biopsia.

En pacientes con inmunodeficiencia común variable se ha sugerido adicionar inmunoglobulina IV mensual.

Caso

Paciente femenina de 40 años de edad, con diagnóstico de LES desde los 22 años de edad, quien entonces presentó fenómeno de Raynaud y sintomatología constitucional; posteriormente en 2007 tuvo cuadro caracterizado por tos sin expectoración y disnea progresiva no cuantificada, por lo cual fue estudiada por los servicios de Neumología y Reumatología quienes en TACAR de tórax encontraron patrón en “vidrio esmerilado” y áreas de consolidación multilobar derecha y espirometría con patrón restrictivo. Ordenaron biopsia transbronquial, la cual reportó parénquima pulmonar con tabiques interalveolares engrosados por infiltración linfocitaria de células maduras; áreas de cúmulos de histiocitos

espumosos y ocasionales células gigantes multinucleadas. Con lo anterior se diagnosticó neumonía intersticial linfocitaria e iniciaron manejo con cuatro ciclos de ciclofosfamida; sin embargo, en febrero de 2008 se evidenció tuberculosis pulmonar por lo cual se suspendió el manejo con ciclofosfamida y se dio paso al manejo antituberculoso con criterios de curación, pero con fibrotórax derecho como secuela. Continuó en manejo crónico con azatropina (50 mg od), cloroquina (250 mg od), prednisolona (5 mg od), losartán (25 mg od), ácido acetilsalicílico (100 mg od), calcitriol (0,25 µg od), carbonato de calcio (600 mg od) y acetaminofén (1 g qid). En marzo de 2015, se registró dolor torácico tipo pleurítico, disnea MRC 3/4 (con previa de MRC 2), asociado a picos febriles, malestar general y cambios en el color y viscosidad de la expectoración por lo que recibió manejo antibiótico con ampicilina sulbactam; posteriormente, en mayo y junio, desarrolló un cuadro similar, en el que predominaron el malestar general y los picos febriles, así que fue hospitalizada para estudio. En nuevo TACAR de tórax se observó destrucción extensa del parénquima pulmonar derecho con grandes quistes de paredes delgadas versus bulas de aproximadamente 107 mm, 73 mm y 45 mm (figura 2) en el lóbulo superior, e imagen sugestiva de micetoma de 38 mm dentro del quiste ubicado en el



Figura 2. TACAR de tórax, que muestra múltiples quistes de pared delgada vs. bulas (flecha negra), patrón de “panal de abejas” (flecha blanca) en pulmón derecho y patrón en “vidrio esmerilado” en pulmón izquierdo.

segmento posteromedial del lóbulo inferior derecho (figura 3). Adicionalmente, se observó “panalización” importante del parénquima pulmonar derecho con múltiples bronquiectasias. El hemitórax izquierdo mostró patrón en “vidrio esmerilado” difuso e infiltrados alveolares periféricos con predominio hacia segmentos posteroinferiores (figuras 3 y 4).

Por los hallazgos en el TACAR de tórax, la sintomatología, la fibrobroncoscopia (FBC) sugestiva de micosis, y adicionalmente por la aparición de *Candida spp.* y *Klebsiella pneumoniae* en cultivo de esputo, en junta médica se consideró iniciar caspofungina y piperacilina tazobactam, con lo cual se obtuvo mejoría parcial de los síntomas. Posteriormente con resultado histológico y microbiológico de FBC que reportó proceso inflamatorio agudo negativo para malignidad e infección, y por persistencia de fiebre al final de la terapia antimicrobiana, fue valorada por reumatólogo quien indicó manejo mensual con inmunoglobulinas por 6 meses, considerando actividad de la neumonía intersticial linfocitaria y ante no evidencia clínica ni paraclínica de actividad de su enfermedad inmunológica de base (tabla 1).

A pesar del manejo, persistió con síntomas y por tanto en nueva junta médica se decidió iniciar ciclofosfamida en ciclos mensuales.

Tabla 1. Perfil inmunológico del paciente.

Laboratorio
Complemento: normal
C3: 93,1
C4:23,9
Anticuerpos antinucleares (AAN) 1:320 patrón moteado
Anti-DNA 1:40
Anticuerpos extractables positivo:
Sm: 34,2
SSA-Ro: 140,93

El día 28 de agosto de 2015, durante su manejo intrahospitalario, sufrió falla ventilatoria sin respuesta a maniobras de reanimación, y falleció.

Discusión

La neumonía intersticial linfocitaria es una entidad rara en nuestro medio y su asociación con LES es aún más infrecuente, enfrentándonos a la poca experiencia con la que se cuenta para su manejo.

Su etiología aun no es clara, sin embargo existe asociación con procesos donde hay producción de autoanticuerpos en el contexto de enfermedades



Figura 3. TACAR de tórax, en el que se evidencia micetoma (flecha negra) en región basal posteromedial derecha y patrón de vidrio esmerilado (flecha blanca) basal izquierdo.

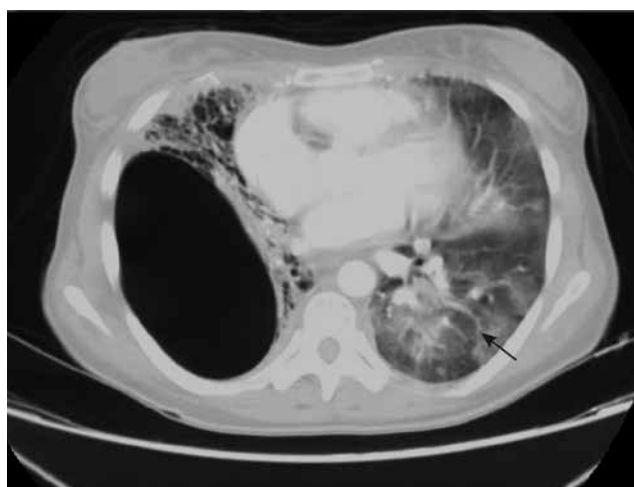


Figura 4. TACAR de tórax en el que se aprecian infiltrados alveolares (flecha roja) hacia la periferia en la base izquierda.

reumáticas, principalmente síndrome de Sjögren y artritis reumatoide, y en menor medida con LES, miastenia gravis y anemia perniciosa, entre otros.

La enfermedad intersticial pulmonar crónica en LES es una complicación poco frecuente comparada con el resto de las enfermedades del tejido conectivo, con una prevalencia del 3 al 9% (15), aunque en un tercio de los pacientes asintomáticos se aprecian leves alteraciones de la TACAR de tórax, los hallazgos más usuales son: vidrio deslustrado asociado a reticulación intralobulillar, líneas septales interlobulillares, bandas parenquimatosas y panalización (15, 16).

Los anticuerpos anti-Sm y anti SSA (Ro) se han relacionado con alteraciones en el sistema nervioso central y, en algunos casos, con neumatía (17). Estudios previos han mostrado una asociación de anticuerpos anti-DNA y anti-Sm con trastornos respiratorios (17).

La hipertensión pulmonar consecutiva se puede explicar por hipoxemia y remodelación de la arquitectura pulmonar con cambios histológicos de fibrosis de la capa íntima en arterias pequeñas o de mediano calibre e hipertrofia concéntrica de las capas media e íntima de las arteriolas, necrosis fibrinoide y vasculitis, asociadas a engrosamiento de la capa íntima.

Se define daño fisiológico como capacidad vital forzada o difusión de monóxido de carbono menor a 70% del predicho como marcadores para iniciar tratamiento.

Este último se debe individualizar para el caso de las enfermedades reumáticas como LES, ya que en general las neumonitis asociadas a dicha enfermedad son menos agresivas que las idiopáticas. Se deberán descartar, además, infecciones mediante lavado broncoalveolar (BAL) o biopsia pulmonar. El tratamiento se basa en corticoides a altas dosis, y a veces es necesario adicionar otro inmunosupresor como ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato (18); sin embargo sus resultados son variables. La media de supervivencia es 12 años. Se debe dar profilaxis para pneumocistosis en casos de dosis alta (14, 19).

En una serie de reportes de casos, uno con 18 participantes y otro con 13, se obtuvieron resultados similares incluso en pacientes que nunca recibieron tratamiento: en el 52% mejoría y recuperación completa, en el 11% estabilidad con persistencia del cuadro y en el 37% muerte por fibrosis pulmonar severa con una supervivencia media de 20 meses (20, 21).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiación

Esta publicación fue financiada por los autores.

Bibliografía

1. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology*. 1999;212(2):567-72.
2. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest*. 2002;122:2150-64.
3. Franquet T, Giménez A. Neumonías intersticiales idiopáticas. *Radiología*. 2012; 54(6):479-89.
4. Davies CW, Juniper MC, Gray W, et al. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinemia treated with cyclosporine A. *Thorax*. 2000;55:88-90.
5. Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin North Am*. 1973;57:809-43.
6. Travis WD, Fox CH, Devaney KO, et al. Lymphoid pneumonitis in 50 adult patients infected with the human immunodeficiency virus: lymphocytic interstitial pneumonitis versus nonspecific interstitial pneumonitis. *Hum Pathol*. 1992;23:529-41.
7. Church JA, Isaacs H, Saxon A, Keens TG, Richards W. Lymphoid interstitial pneumonitis and hypogammaglobulinemia in children. *Am Rev Respir Dis*. 1981;124:491-6.
8. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006;28:364-9.
9. Gómez L. Enfermedades intersticiales en las conectivopatías. *Rev Patol Respir*. 2014;17(Supl.1):S53-S55.
10. Strimlan CV, Rosenow EC, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann Intern Med*. 1978;88:616-21.
11. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological

- and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology*. 1987;19:178-85.
12. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics*. 2007;27:595-615.
 13. Zamora AC, Collard HR, Ryu JH, et al. HRCT appearance predicts the underlying etiology of lymphocytic interstitial pneumonia (abstract). San Francisco, CA. ATS, Mayo; 2007.
 14. Kondoh y, Taniguchi H, Yokoi T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2005;25:528.
 15. Gómez L, Bonilla G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(6):249-60.
 16. Ysamat R, Benito YA, Espejo PS, Blanco NM, Roldan MR. La patología pulmonar asociada a las enfermedades del tejido conectivo. *Radiología*. 2013;55(2):107-17.
 17. Zambrano GJA et al. Manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso generalizado. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2004;67(1):41-9.
 18. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology*. 1987;19:178.
 19. Nanki N, Fujita J, Yamaji Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Intern Med* 2002;41:867.
 20. Peralta G, Villagomez R, Bosio M, et al. Neumonía intersticial linfocítica asociada a inmunodeficiencia común variable. *MEDICINA (Buenos aires)*. 2011;71:462-4.
 21. Strimlam CV, Rosenow EC, Weiland, LH, et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis: A review of 13 cases. *Ann Intern Med*. 1978;68:616.

Patrón nodular perilinfático

Random nodular pattern

LILIANA ARIAS, MD.⁽¹⁾; JORGE CARRILLO B., MD.⁽²⁾; CLAUDIA PATRICIA ZULUAGA GÓMEZ., MD.⁽²⁾; MELISSA KALLMANN S., MD.⁽³⁾

⁽¹⁾Radiología – Hospital Santa Clara y Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Radiología – Hospital Universitario Mayor – Mederi, Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Medicina Interna - Radiología – Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Claudia Patricia Zuluaga Gómez, correo electrónico: patozulua@gmail.com

Recibido: 15/01/16. Aceptado: 25/01/16.

El término “nódulo” se utiliza para describir una opacidad pulmonar redondeada, bien o mal definida, menor de 3 cm de diámetro. El análisis de las lesiones nodulares del parénquima pulmonar debe incluir tamaño, contornos, densidad y localización. Los nódulos menores de 10 mm de diámetro se consideran pequeños (1, 2). La sociedad Fleishner define como micronódulos a los nódulos menores de 3 mm de diámetro. En general, el término de patrón nodular hace referencia a lesiones nodulares pequeñas, múltiples, en el parénquima pulmonar. La localización de los nódulos en relación con las estructuras del lobulillo pulmonar secundario permite estrechar el diagnóstico diferencial y categoriza el patrón nodular en: perilinfático, aleatorio y centrilobulillar (1).

Los nódulos de distribución perilinfática pueden localizarse en relación con el intersticio peribroncovascular perihiliar, los septos interlobulillares, las regiones subpleurales y el intersticio centrilobulillar. Característicamente los pacientes con patrón nodular perilinfático presentan nodularidad subpleural, nodularidad perivascular y arrosariamiento de las cisuras. En general, la distribución de los nódulos es “parcheada”, con áreas de pulmón respetadas (1).

En el diagnóstico diferencial del patrón nodular perilinfático deben considerarse entidades granulomatosas (sarcoidosis), neoplásicas (carcinomatosis linfangítica) y enfermedades linfoproliferativas (tabla 1).

Sarcoidosis

El patrón nodular perilinfático se presenta en el 90% de pacientes con sarcoidosis. En general, los nódulos se localizan en el intersticio peribroncovascular perihiliar y el intersticio subpleural. Son de tamaño variable, de contornos bien definidos, pueden coalescer, y predominan en los lóbulos superiores. Otras alteraciones presentes en la tomografía computarizada de pacientes con sarcoidosis incluyen: adenomegalias paratraqueales e hiliares bilaterales, nódulos grandes, áreas de vidrio esmerilado/consolidación y cambios fibróticos con opacidades reticulares, distorsión de la arquitectura pulmonar y bronquiectasias de tracción (20% de pacientes) (3) (figura 1).

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales.

Amiloidosis difusa
Neumonía intersticial linfocítica en pacientes con: disproteinemia, enfermedades autoinmunes, VIH
Sarcoma de Kaposi

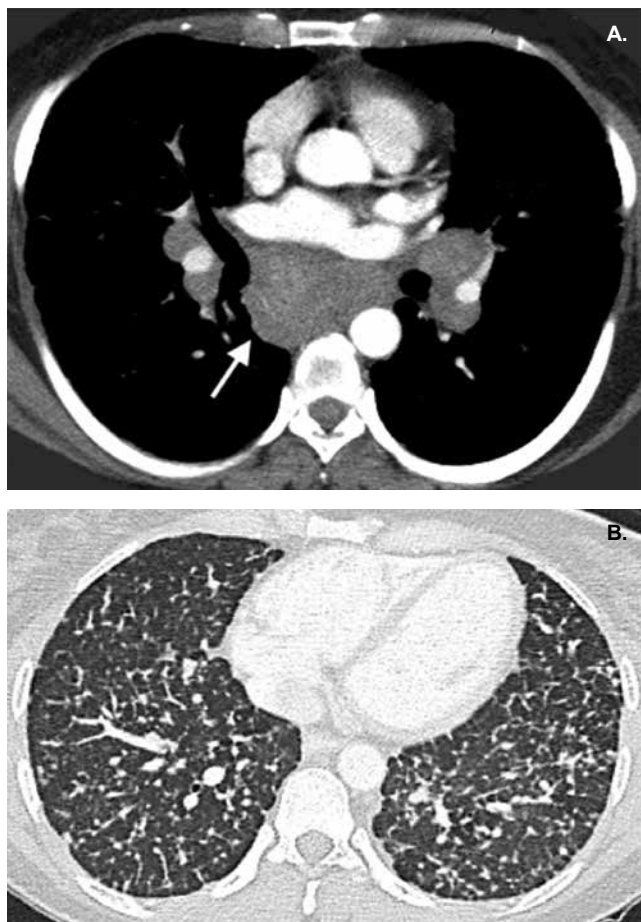


Figura 1. Sarcoidosis. A. Corte axial en ventana de mediastino. Adenomegalias mediastinales hiliares y subcarinales. Flecha blanca. B. Corte axial en ventana de pulmón. Nodularidad del intersticio peribroncovascular e interlobulillar. Nódulos pequeños subpleurales de escasa profusión.

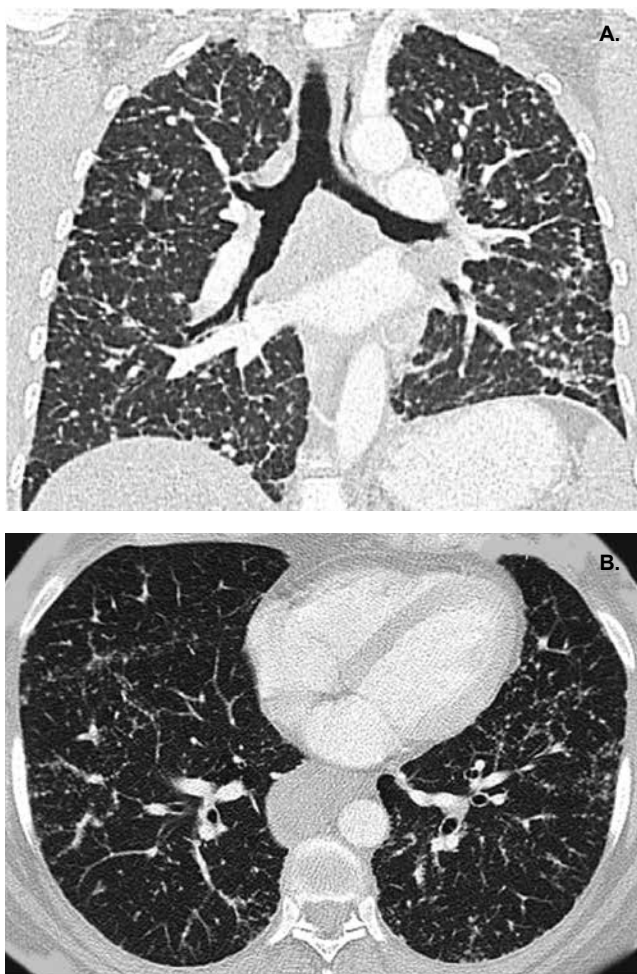


Figura 2. Carcinomatosis linfangítica. A y B Corte axial y reconstrucción coronal. Nodularidad del intersticio peribroncovascular y de septos interlobulillares. Nódulos pequeños subpleurales.

Carcinomatosis linfangítica

El patrón nodular perilinfático asociado a diseminación tumoral linfangítica se asocia a engrosamiento del intersticio peribroncovascular y engrosamiento de los septos interlobulillares. El aspecto arrosariado de los septos se relaciona con tumor en los capilares pulmonares, linfáticos e intersticio periférico. La distribución de las alteraciones es variable: unilateral, simétrica, bilateral o en “parches” (figura 2).

Otras alteraciones en los estudios de imágenes de pacientes con carcinomatosis linfangítica incluyen: nódulos centrilobulillares (por alteración del intersticio peribroncovascular centrilobulillar),

engrosamiento de septos interlobulillares (que puede ser liso), nódulos grandes, adenomegalias hiliares/mediastinales y líquido pleural (4).

Bibliografía

1. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High Resolution CT of the Lung. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2014;112-16.
2. Boitsios G, Bankier AA, Eisenberg RL. Diffuse pulmonary nodules. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(5):W354-66.
3. Little BP. Sarcoidosis: overview of pulmonary manifestations and imaging. Semin Roentnol. 2015;50(1):52-64.
4. Aquino SL. Imaging of metastatic disease to the thorax. Radiol Clin N Am. 2005;43:481-95.

Recomendaciones para la remisión de muestras de tejidos desde Neumología y Cirugía de tórax al Laboratorio de Patología

Recommendations for the referral of tissue samples from Pulmonology and Chest Surgery to the Pathology Laboratory

LUZ FERNANDA SUA, MD., PHD.⁽¹⁾

⁽¹⁾Especialista en Anatomía Patológica y Patología Clínica. Patología Pulmonar. Doctora en Ciencias Biomédicas con énfasis en Genómica de Tumores Sólidos. Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio. Línea de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asistente. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Correspondencia: Luz Fernanda Sua, correos electrónicos: luf24@hotmail.com, lfsua@fcvl.org

Recibido: 20/03/16. **Aceptado:** 30/03/16.

Introducción

Según el Código Sanitario Nacional de Colombia, artículo 516 literal H, todos los especímenes quirúrgicos obtenidos a través de procedimientos con fines terapéuticos, estéticos o de diagnóstico deben ser sometidos a examen anatomopatológico. El médico (neumólogo, neumólogo interaccionista y cirujano de tórax) debe remitir al laboratorio de patología, para su estudio, todos los especímenes quirúrgicos obtenidos, así éstos

parezcan “normales o libres de malignidad” pues es el médico patólogo quien debe establecer el diagnóstico anatomopatológico definitivo.

La fase preanalítica en patología está definida como cualquier proceso que tenga impacto en las muestras biológicas (bioespecímenes) desde el instante en que salen del cuerpo del paciente hasta que llegan al corte en el micrótopo (figura 1) y se realiza su montaje en la lámina histológica.

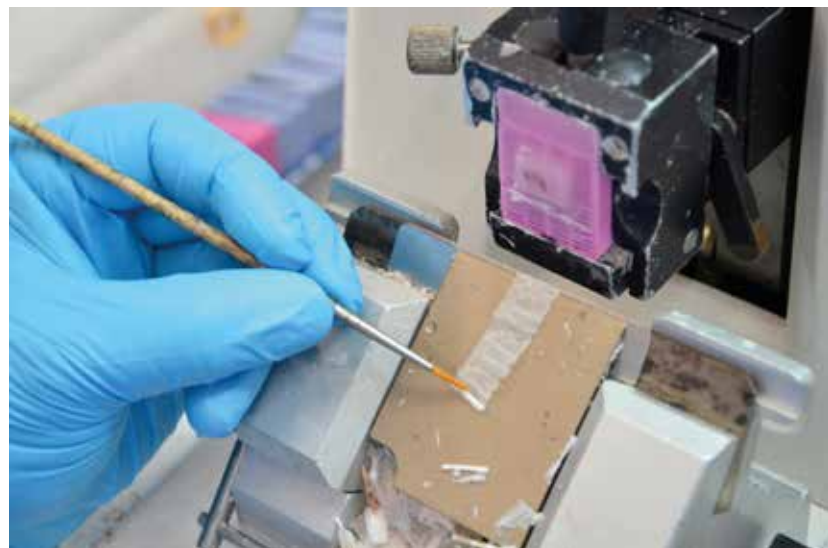


Figura 1. En el micrótopo se observa corte del bloque de tejido incluido en parafina.

Estas recomendaciones de calidad pretenden estandarizar el proceso y asegurar la calidad de los bioespecímenes para la correcta interpretación de expresiones proteicas con la técnica de inmunohistoquímica (IHQ), la correcta hibridación *in situ* fluorescente (FISH), hibridación *in situ* cromogénica y con plata dual (DISH), hibridación *in situ* cromogénica (CISH), extracción de ADN o ARN amplificable para estudios genómicos con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), genómica con secuenciación y microarreglos o con las nuevas técnicas ómicas introducidas en el estudio de la patología tumoral y no tumoral.

Guía básica de calidad para la remisión de muestras de tejido al laboratorio de patología

a. ¿Qué información debe tener una orden clínica o solicitud de examen de patología completa?

- Nombres y apellidos completos del paciente
- Número de documento de identidad
- Fecha de nacimiento y sexo del paciente
- Hora y fecha de la toma de la muestra
- Diagnóstico clínico e indicación del procedimiento
- Tipo de espécimen (ver punto 2)
- Tiempo entre la toma del espécimen e introducción en el fijador
- Tipo de fijador
- Nombre y contacto del médico tratante
- Entidad aseguradora

b. ¿Cuáles son los tipos de especímenes?

- Biopsias tisulares con aguja gruesa
- Biopsias por aspiración con aguja fina
- Biopsias incisionales

- Biopsias escisionales
- Resección completa

c. ¿Cómo se debe rotular la muestra?

- Nombres y apellidos completos del paciente
- Número de documento de identidad
- Fecha de nacimiento del paciente
- Lugar anatómico y tipo de muestra
- Hora y fecha de la toma de la muestra
- Tipo de fijador y de espécimen

d. ¿Cuál es el fijador que debe utilizarse?

- Formalina al 10% con sales amortiguantes. Fórmula de preparación:
- Formol 37%: 100 mL
- Fosfato sódico monobásico: 4 g
- Fosfato sódico dibásico: 6,5 g
- Agua destilada: 900 mL
- Volumen total: 1000 mL

e. ¿Cuál es el uso adecuado del agente fijador?

- Proporción del fijador: a tejido de 20:1, sumergir en formalina al 10% con sales amortiguantes
- Introducir el tejido en el recipiente inmediatamente se obtenga la muestra
- Realizar cambio del fijador cada 24 horas en piezas de resección

f. ¿Cómo se deben transportar las muestras?

- El recipiente debe ser adecuado al tamaño del espécimen, hermético e irrompible y estar marcado como agente químico
- La muestra debe venir siempre sumergida en formalina durante su transporte

- Facilitar al transportador una ficha de seguridad de agente químico (MSDS) para usar en caso de derrame

g. ¿El tejido puede ser utilizado para diagnóstico histopatológico y además para estudios complementarios de patología molecular?

- El tejido que se procesa de esta manera es óptimo para estudios adicionales de:
- Inmunohistoquímica (IHQ)
- Hibridación in situ por fluorescencia (FISH)
- Hibridación in situ cromogénica (CISH)
- Hibridación in situ cromogénica y con plata o dual (DISH)
- Extracción de ADN y ARN
- Amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
- Genómica por secuenciación/microarreglos

Conclusión

La calidad de un estudio histopatológico confiable, depende de la fijación correcta de los tejidos y esta responsabilidad corresponde al médico que remite el material al laboratorio de patología. El tejido

debe introducirse inmediatamente al recipiente con el fijador. Las piezas grandes no deben superar los 60 minutos expuestas al medio ambiente.

La fijación para biopsias debe ser mínimo de 6 horas y máximo 72 horas (promedio 18 h) y la fijación para piezas de resección debe ser mínimo de 6 horas y máximo 72 horas (promedio 36 h) para iniciar su proceso histológico (1, 2).

Los tiempos demasiado cortos o largos de fijación alteran las pruebas de patología molecular; estas muestras sufren deterioros severos y no pueden ser utilizadas para el diagnóstico patológico.

Conflictos de interés

La autora declara no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Bussolati, G, Annaratone L, Medico E, D'Armento G, Sapino A. Formalin fixation at low temperature better preserves nucleic acid integrity. 2011, PLOS One NE. DOI: 10.1371/journal.pone.0021043.
2. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:241-56; DOI: 10.5858/arpa.2013-0953-SA.

Estenosis bronquial distal a la anastomosis en un paciente con trasplante pulmonar bilateral

Bronchial stenosis distal to the anastomosis in a patient with bilateral pulmonary transplant

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽¹⁾; LUZ FERNANDA SUA V., MD., PHD.⁽²⁾; WILLIAM MARTÍNEZ, MD.⁽³⁾; FERNANDO SANABRIA, MD.⁽³⁾; CARLOS GARCÍA, MD.⁽⁴⁾; MAURICIO VELÁSQUEZ, MD.⁽⁵⁾

⁽¹⁾Medicina Interna, Neumología y Neumología intervencionista. Línea de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

⁽²⁾Anatomía Patológica y Patología Clínica, Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Patología Pulmonar, Ciencias Biomédicas. Línea de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

⁽³⁾Medicina Interna, Neumología. Línea de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

⁽⁴⁾Departamento de Imágenes Diagnósticas. Línea de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

⁽⁵⁾Cirugía de Tórax. Línea de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Correspondencia: Liliana Fernández T., correos electrónicos: lfernandez@fcv1.org, lilianafernandeztrujillo@gmail.com

Recibido: 01/02/16. **Aceptado:** 15/02/16.

Introducción

El trasplante pulmonar es el tratamiento más efectivo para la enfermedad pulmonar en estado terminal. La sobrevida a largo plazo está determinada por la aparición de rechazo crónico (1); la sobrevida a corto plazo, sin embargo, se ve afectada por complicaciones como las relacionadas con la vía aérea (2), la cuales se presentan en el 2% de los casos, incrementando tres veces el riesgo de muerte y reduciendo en un promedio de 30% la sobrevida acumulada (3). La complicación de la vía aérea más severa es la dehiscencia de la sutura (4) y la más común es la estenosis, que ocurre usualmente en los primeros seis meses postrasplante y en el 95% de los casos compromete la anastomosis.

En esta oportunidad se describe el caso de un paciente con estenosis no anastomótica ubicada en el bronquio intermediario derecho distal a la anastomosis (5). En general tiene causas múltiples pero la más importante tiene que ver con la disrupción de la circulación, que ocurre después del trasplante que produce isquemia y lesión

hipóxica (3). El manejo involucra dilataciones repetidas y colocación de *stents* (2).

Caso

Se trata de un paciente hombre de 29 años con antecedente de fibrosis quística variante doble heterocigoto con múltiples complicaciones, falla respiratoria crónica, infecciones a repetición, colonización por gérmenes resistentes y hospitalizaciones frecuentes, por lo cual se llevó a cabo un protocolo pretrasplante y se realizó trasplante bilateral de pulmón en la Clínica Cardiovascular Santa María de Medellín sin complicaciones, con tiempo de isquemia de pulmón izquierdo 5 horas y derecho 8 horas. Después del procedimiento desarrolló neumonía en el primer mes. Continuó control postrasplante en Cali. Empezó a presentar tos seca y disnea leve, con disminución de los ruidos respiratorios en la base derecha y cambios restrictivos moderados en la espirometría. Se encontró elevación del diafragma derecho en la radiografía de tórax y en la escanografía con reconstrucción 3D se identificó estenosis

en el bronquio intermediario derecho (BID) (figura 1). En la broncoscopia se observó anastomosis derecha e izquierda sin alteraciones y estenosis severa puntiforme en el BID (figura 2). La biopsia transbronquial de seguimiento postrasplante

realizada en ese momento, no mostró algún grado de rechazo (figura 3). El manejo en estos casos involucra broncoplastias con balón repetidas con el fin de aplazar o evitar en lo posible la colocación de *stent* en la vía aérea comprometida (figura 4).



Figura 1. A. Radiografía de tórax con elevación del diafragma derecho sin infiltrados anormales. B, C, D. Tomografía de de tórax con reconstrucción en 3D en la que se aprecia estenosis en el bronquio intermediario derecho.

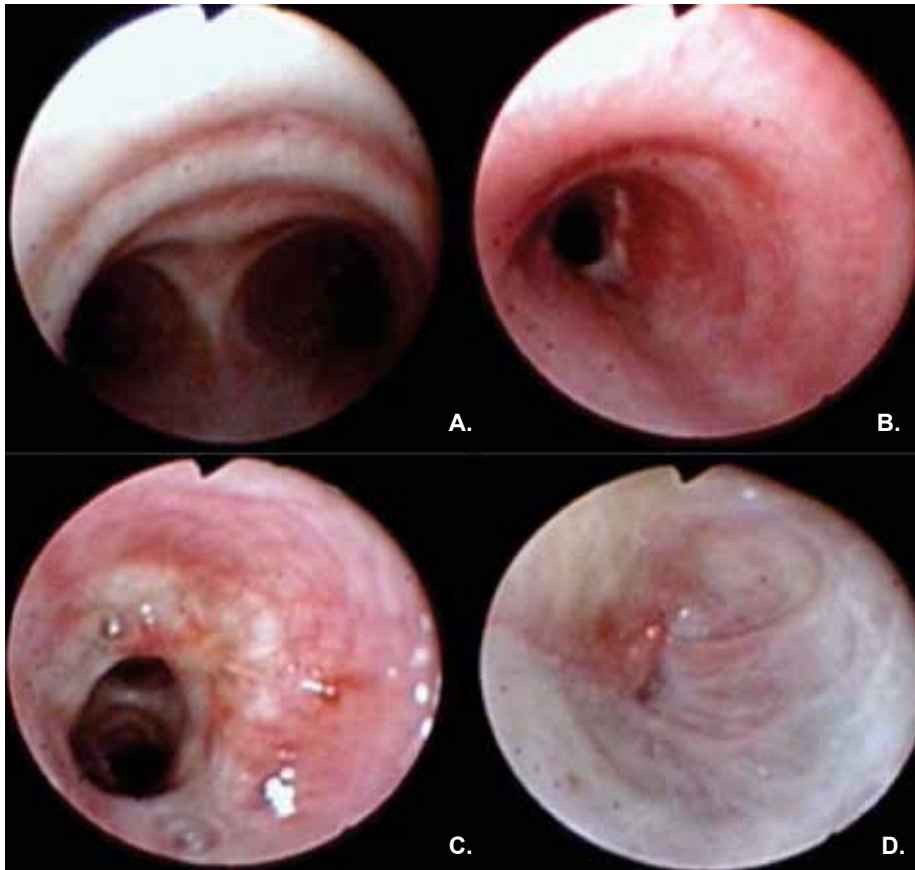


Figura 2. A. Carina principal. B. Anastomosis izquierda normal. C. Anastomosis derecha normal. D. Estenosis del bronquio intermedio distal a la anastomosis.

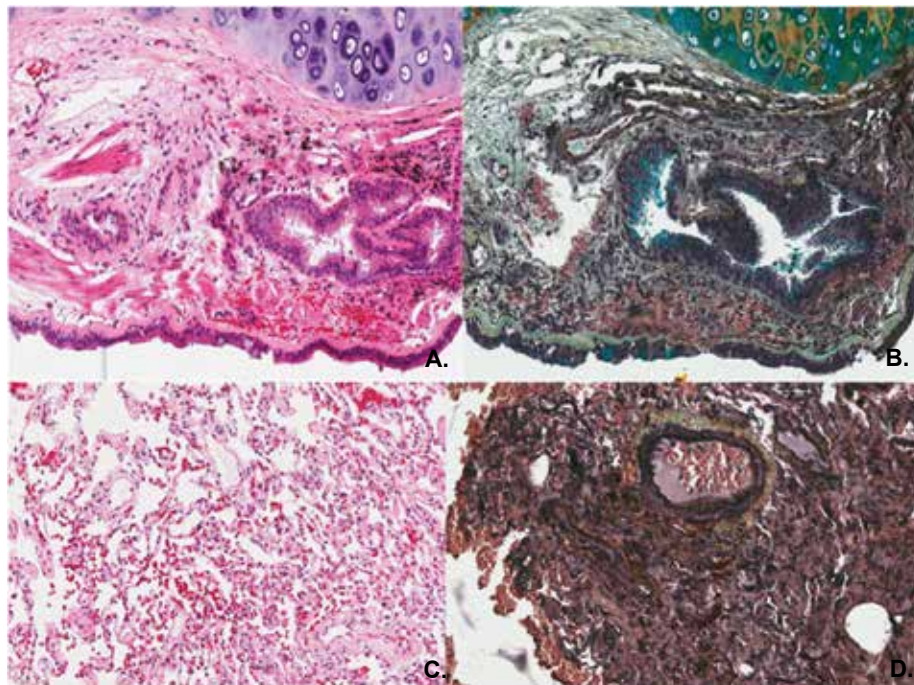


Figura 3. A, B. Pared bronquial representada sin evidencia de rechazo agudo H&E y Movat. C y D. Parénquima pulmonar sin rechazo agudo (A0B0) H&E y Movat.

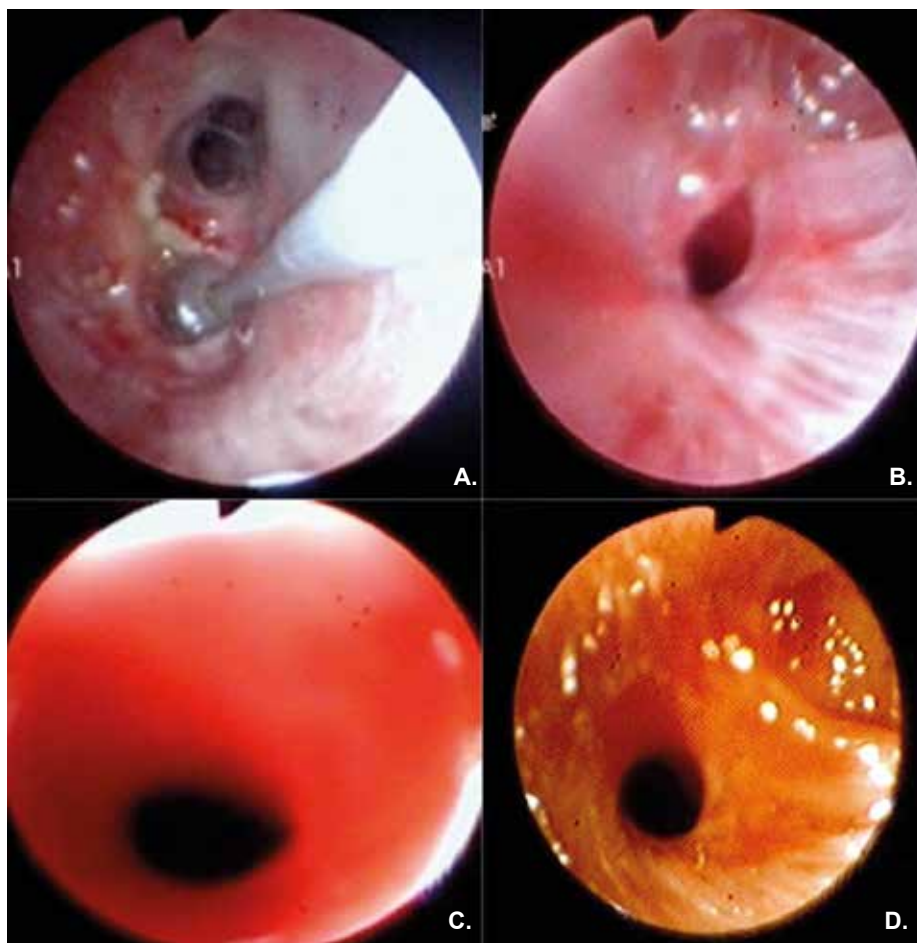


Figura 4. Aspecto del manejo; broncoplastia con balón en la que se logra dilatación progresiva del bronquio intermediario derecho.

Conclusiones

La estenosis bronquial distal a la anastomosis es una complicación poco frecuente que ocurre después de un trasplante pulmonar. Se debe evaluar por separado respecto a las estenosis más frecuentes ubicadas sobre la anastomosis. En la literatura se reportan pocos casos de esta condición (2). En el caso expuesto la dilatación con balón ha dado resultados positivos y ha conducido a la mejoría de los síntomas, la clase funcional y los datos espirométricos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Weigt SS, DerHovanesian A, Wallace WD, Lynch JP 3rd, Belperio JA. Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(3):336-51.
2. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence and stenosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):79-93.
3. Awori Hayanga JW, Aboagye JK, Shigemura N, et al. Airway complications after lung transplantation: Contemporary survival and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2016;pii:S1053-2498(16)30123-1. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.019 [Epub ahead of print]
4. Hayes D, Hatton KW, Feola DJ, Murphy BS, Mullett TW. Airway dehiscence after lung transplantation in a patient with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2010;55(12):1746-50.
5. Hasegawa T, Iacono AT, Orons PD, et al. Segmental nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1020-4.