

REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA

ISSN - 0121 - 5426
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

VOLUMEN 27 No. 1 AÑO 2015



Página 44

EN ESTA EDICIÓN:

Editorial

Neumología intervencionista: avances y perspectivas para el futuro. *Página 5*

Artículo de revisión

Termoplastia bronquial. *Página 14*

Presentación de casos

Traqueobroncopatía osteocondroplástica en un paciente con diagnóstico reciente de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Página 37*

Clubes de revista

Diagnóstico y estadificación del cáncer pulmonar mediante ultrasonido endobronquial en comparación con técnicas convencionales. *Página 54*

PUBLICACIÓN OFICIAL



Neumología

VOLUMEN 27 N° 1 AÑO 2015

Carrera 7 Bis N° 123 - 52 Oficina 202 Bogotá, D.C. - Colombia

Teléfono: 322 23 35 Celular: 310 666 7021

E-mail: administracion@asoneumocito.org ó asoneumocito@asoneumocito.com

Incluida en el Índice Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.

Incluida en SIBRA

Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2013 – 2015

PRESIDENTE

Dr. Darío Londoño Trujillo

VICEPRESIDENTE

Dr. Diego Hernando Pardo Pinzón

SECRETARIA EJECUTIVA

Dra. Alejandra Cañas Arboleda

TESORERO

Dr. Harol Trujillo Bocanegra

TESORERO SUPLENTE

Dr. Nelson Páez Espinel

FISCAL

Dr. Alejandro Casas Herrera

FISCAL SUPLENTE

Dr. Gustavo Adolfo Hincapié Díaz

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE

Dr. Gustavo Gómez Correa

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR

Dr. Maximiliano Parra

PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE

Dr. Jorge Luis Quintero Barrios

PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL

Dra. Olga Leonor Pinto

EDITOR

Carlos Andrés Celis Preciado

EDITOR ASOCIADO

Pablo Ramón Gil Torres

COMITÉ EDITORIAL

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

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 27 N° 1 AÑO 2015

CONTENIDO

EDITORIALES

- Neumología intervencionista: avances y perspectivas para el futuro..... 5
Liliana Fernández T.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Ultrasonido Endobronquial más Aspiración con Aguja Fina (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration EBUS-TBNA) y Evaluación Patológica Rápida en Sala (rapid on-site pathologic evaluation ROSE).
Medicina de Precisión y Trabajo Multidisciplinario: Serie de Casos..... 7
Liliana Fernández, Luz Fernanda Sua, Mauricio Velásquez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Termoplastia bronquial..... 14
Olivia Sánchez Cabral, Sebastián Fernández-Bussy
- Broncoscopia en trasplante pulmonar 24
Nelson Paez Espinel
- Broncoscopia intervencionista terapéutica en pediatría 29
Oscar Barón Puentes

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Traqueobroncopatía osteocondroplástica en un paciente con diagnóstico reciente de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 37
Liliana Fernández T., Alejandro González, Sebastián Calle, Luz F. Sua
- Antracofibrosis 41
José E. Mier Osejo, Claudia Lucía Mier Iñiguez

IMÁGENES EN BRONCOSCOPIA

- Termoplastia bronquial en el tratamiento del asma severa 44
Isabel Palacios-Ortega, Adnan Majid

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Neumonía en organización..... 46
Liliana Arias, Milena García

CONTENIDO

GLOSARIO PATOLÓGICO

- Neumonía organizada: fibroblastos intra-alveolares. Medicina de precisión51
Luz Fernanda Sua, Liliana Fernández, Mauricio Velázquez

CLUBES DE REVISTA

- Diagnóstico y estadificación del cáncer pulmonar mediante ultrasonido endobronquial en comparación con técnicas convencionales54
María José Fernández Sánchez, Alejandra Cañas
- Estrategias de tratamiento antibiótico para la neumonía adquirida en la comunidad en adultos.....58
Natalia Andrea Rendón García, Javier Garzón

Neumología

VOLUMEN 27 N° 1 AÑO 2015

CONTENTS

EDITORIALS

- Interventional pulmonology: advances and future perspectives5
Liliana Fernández T.

ORIGINAL ARTICLES

- Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) and Rapid on-site Pathologic Evaluation (ROSE). Medicine of Precision and Multidisciplinary Work: Case Series7
Liliana Fernández, Luz Fernanda Sua, Mauricio Velásquez

TOPICS REVIEW

- Bronchial thermoplasty14
Olivia Sánchez Cabral, Sebastián Fernández-Bussy
- Bronchoscopy in pulmonary transplantation24
Nelson Paez Espinel
- Therapeutic interventional bronchoscopy in pediatrics29
Oscar Barón Puentes

CASE REPORTS

- Tracheobronchopathia osteochondroplastica in a patient with a recent HIV infection37
Liliana Fernández T., Alejandro González, Sebastián Calle, Luz F. Sua
- Anthracofibrosis41
José E. Mier Osejo, Claudia Lucía Mier Iñiguez

IMAGES IN BRONCHOSCOPY

- Bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma44
Isabel Palacios-Ortega, Adnan Majid

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Organizing pneumonia46
Liliana Arias, Milena García

CONTENTS

PATHOLOGIC GLOSSARY

- Organizing pneumonia: intra-alveolar fibroblasts. Precision medicine51
Luz Fernanda Sua, Lilitana Fernández, Mauricio Velázquez

JOURNAL CLUBS

- Diagnosis and staging of lung cancer by endobronchial ultrasound compared with conventional techniques54
María José Fernández Sánchez, Alejandra Cañas
- Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults58
Natalia Andrea Rendón García, Javier Garzón

Neumología intervencionista: avances y perspectivas para el futuro

Interventional pulmonology: advances and future perspectives

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.

En décadas pasadas, gran cantidad de conceptos nuevos y desarrollos tecnológicos, transformaron la manera de practicar la neumología en general y la intervención en la vía aérea en particular.

Hoy, las indicaciones de broncoscopia incluyen la toma de muestras mínimamente invasivas de áreas distantes o complejas del parénquima pulmonar o el mediastino que van a procesarse hasta la extracción genómica y forman parte de la toma de decisiones en medicina personalizada y de precisión. Es también una herramienta muy útil en la evaluación y el manejo de lesiones benignas y malignas de la vía aérea central, en el tratamiento de pacientes ventilados en la unidad de cuidado intensivo, en el control de la hemoptisis severa, así como en la evaluación de los pacientes trasplantados. Ha incursionado, además, en el abordaje de la enfermedad pulmonar avanzada, caso del enfisema y el asma, mejorando la calidad de vida de quienes las padecen, y está cambiando la historia natural del cáncer en estados muy tempranos, con diagnósticos precisos y métodos terapéuticos novedosos, y en estados avanzados gracias a un manejo paliativo efectivo.

Todo lo anterior va de la mano con el desarrollo de programas mundiales de entrenamiento en neumología intervencionista que respaldan el trabajo multidisciplinario y la experticia en esta área.

Dentro de las nuevas tecnologías se cuenta con sistemas de adquisición de imágenes de alta definición y magnificación, que permiten evaluar, por medio de broncoscopia, el árbol traqueobronquial distal y las estructuras más allá de la pared bronquial; incluso, con algunos equipos modernos se pueden hacer “biopsias ópticas” y obtener imágenes histológicas adquiridas directamente con el broncoscopio, que incluye tomografía de coherencia óptica y microscopia fluorescente confocal con la idea de identificar lesiones preneoplásicas muy tempranas, infiltrar la pared, evaluar la compliance y dinámica alveolar durante ventilación mecánica, remodelar la pared en enfermedades obstructivas, entre otras. Cabe resaltar, no obstante, que todas estas técnicas necesitan estandarización en el futuro.

Otra tecnología fascinante en pleno desarrollo, es la navegación electromagnética, con la cual se genera un

Especialista en Medicina Interna. Subespecialista en Neumología. Neumología Intervencionista. Grupo de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Universidad ICESI, Facultad de Ciencias de la Salud. Cali, Colombia.

Correspondencia: Liliana Fernández Trujillo. Correo electrónico: lfernandez@fcvl.org.

Recibido: 12/11/14, Aceptado: 10/12/14

campo magnético alrededor del tórax del paciente y se obtienen imágenes tridimensionales en tiempo real, que guían con precisión al operador en el proceso de toma de muestras de lesiones distales a través del broncoscopio, inabordables en otra época, hecho con el que se mejora la sensibilidad de las biopsias transbronquiales, sirviendo para la ubicación en radiocirugía estereotáxica y marcando lesiones previa videotoracoscopia. A través de este método de guía, se pueden ubicar los catéteres mediante endoscopia para radiofrecuencia y microondas.

Ahora bien, de la mano con las imágenes se han desarrollado instrumentos más versátiles para la toma de muestras y el manejo de lesiones, incluyendo tecnología láser, electrocoagulación, argón plasma y criosondas que en combinación con las técnicas de broncoscopia flexible y rígida permiten un mejor manejo de la vía aérea compleja. Se cuenta, adicionalmente, con elementos como válvulas, *coils*, sellantes poliméricos, *stent* de diferentes clases que incluso ya pueden ser diseñados para cada caso en particular, catéteres de termoplastia, termocoagulación y braquiterapia para intervenir la vía aérea en enfermedades de difícil manejo.

Así pues, el futuro de la Neumología intervencionista está determinado no solo por la gran cantidad de innovaciones tecnológicas sino por el desarrollo de programas sólidos de entrenamiento para especialistas en esta disciplina que usen las nuevas tecnologías de manera coherente en beneficio del paciente.

La práctica de esta disciplina requiere un entendimiento profundo de la anatomía y fisiología del tórax así como también destreza, competencia, juicio clínico y acople con grupos multidisciplinarios que trabajen en pro un mejor resultado clínico y terapéutico.

En este número se presentan revisiones, casos y series de casos clínicos que reflejan nuestra experiencia y práctica en el campo de la neumología intervencionista en Colombia y América.

Bibliografía

1. Beamis JF, Mathur PM. Interventional pulmonology: current status and future direction. *Respir Med.* 2013;10:3-14.
2. Musani AL, Gasparini S. Advances and future directions in interventional pulmonology. *Clin Chest Med.* 2013;34:605-10.
3. Panchabhai TS, Mehta AC. Historical perspectives of bronchoscopy, connecting the dots. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12(5):631-41.

Ultrasonido endobronquial más aspiración con aguja fina y evaluación patológica rápida en sala. Medicina de precisión y trabajo multidisciplinario: serie de casos

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and rapid on-site pathologic evaluation. Medicine of precision and multidisciplinary work: case series

LILIANA FERNÁNDEZ, MD.⁽¹⁾; LUZ FERNANDA SUA, MD., PHD.⁽²⁾; MAURICIO VELÁSQUEZ, MD.⁽³⁾

Resumen

El ultrasonido endobronquial más aspiración con aguja fina (EBUS-TBNA, su sigla en inglés por endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration) desempeña un rol importantísimo en el diagnóstico de las lesiones mediastinales, así como también en la estadificación y reestadificación del cáncer pulmonar. Requiere evaluación multidisciplinaria inicial y análisis de las imágenes, del estado general del paciente, así como de los riesgos y beneficios, además de un trabajo estrecho con el grupo de patología, que efectúa una evaluación patológica rápida en sala (ROSE, su sigla en inglés por rapid on-site pathologic evaluation) con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico. Este último fue del 78% con coloración de Diff-Quick y se incrementó con bloque celular y técnicas adicionales de patología molecular a 89%, la mediastinoscopia diagnóstica en 7%, la rentabilidad diagnóstica en 91% y la exactitud en carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), en un 97%.

La retroalimentación inmediata en la sala por parte del patólogo, permite mejorar el diagnóstico y evaluar la calidad y cantidad de la muestra, trabajando así de forma multidisciplinaria. Se describe una serie de 54 casos de EBUS-TBNA con ROSE, pertenecientes a la Fundación Valle del Lili, Cali-Colombia.

Palabras clave: ultrasonido endobronquial, broncoscopia intervencionista, evaluación patológica rápida en sala.

Abstract

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) plays a crucial role in diagnosing mediastinal lesions, as well as in staging and restaging lung cancer. It requires a multidisciplinary initial approach and analysis of image studies, of the patient's general condition, and of risks and benefits, besides close collaboration with the pathology team, who carry out rapid on-site pathologic evaluation (ROSE), with the purpose of improving the diagnostic yield. The latter was 78% with Diff-Quick staining, and increased to 89% with cell block and additional molecular pathology techniques, 7% with diagnostic mediastinoscopy, 91% diagnostic profitability, and 97% accuracy in non-small-cell lung cancer.

Immediate on-site feedback by the pathologist allows for improving diagnosis and assessing the quality and quantity of the sample (multidisciplinary collaboration). We describe a series of 54 cases of EBUS-TBNA with ROSE, from the Fundación Valle del Lili, Cali-Colombia.

Keywords: endobronchial ultrasound, interventional bronchoscopy, rapid on-site pathologic evaluation.

⁽¹⁾Especialista en Medicina Interna. Subespecialista en Neumología. Neumología Intervencionista. Grupo de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Universidad ICESI, Facultad de Ciencias de la Salud. Cali, Colombia.

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

⁽³⁾Especialista en Cirugía General. Subespecialista en Cirugía de Tórax. Grupo de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Universidad ICESI, Facultad de Ciencias de la Salud. Cali, Colombia.

Correspondencia: Liliana Fernández, correo electrónico: lfernandez@fcvl.org
Recibido: 14/11/14, Aceptado: 10/12/14.

Introducción

El EBUS-TBNA es una técnica broncoscópica que permite la visualización por ultrasonido de la pared traqueobronquial y las estructuras adyacentes, así como del parénquima pulmonar. Sirve para valorar el mediastino, las lesiones peribronquiales y paratraqueales así como los nódulos linfáticos en tiempo real y facilita la toma de muestras, las cuales pueden ser analizadas en sala por el patólogo intervencionista a fin de mejorar aún más el rendimiento diagnóstico (1-3).

El EBUS lineal (figura 1) es un equipo que tiene un diámetro mayor que los bronoscopios convencionales, alrededor de 7 mm, por lo cual generalmente se introduce a través de la boca, bajo sedación profunda o anestesia general usualmente mediante máscara laríngea o tubo orotraqueal o transoral. Tiene un canal de examen de 2 mm por el cual se avanzan agujas 19 – 22 G. Su campo de visión es oblicuo, entre 35 - 45°, de modo que usualmente antes del procedimiento se ha debido realizar una broncoscopia diagnóstica para evaluar detalladamente la vía aérea. Posee un transductor convexo incorporado en la punta, especialmente diseñado, que emite un haz de ultrasonidos paralelo al eje mayor del endoscopio de 50 a 90°, con frecuencias entre 5 y 12 MHz. Con las frecuencias altas se evalúan muy bien las capas



Figura 1. Ultrasonido endobronquial (cortesía de Olympus).

menos profundas, lo cual es ideal para detectar lesiones mediastinales. Está provisto de Doppler color pulsado para detectar flujo sanguíneo y tiene un procesador que da la imagen de videobroncoscopia y al mismo tiempo la imagen de ultrasonido y Doppler pulsado, lo cual garantiza la exactitud en la punción. Para mejorar la imagen, está dotado de un balón distal que se infla cuando se identifican las estaciones ganglionares o las lesiones a estudiar (4, 5).

Su ventaja radica en poder efectuar punción dirigida en tiempo real. La detección de adenopatías por EBUS es posible incluso con tamaños ganglionares de 5-10 mm. Las estaciones ganglionares a las que es posible acceder son: 1, 2, 3, 4, 7, 10, 11 y 12 (6). Sin embargo, es necesario hacer una planeación previa del examen teniendo en cuenta las imágenes de la escanografía (TAC) y/o la tomografía por emisión de positrones (PET) y diseñando una ruta, pues la punción de las estaciones debe ser secuencial, es decir, se empieza por las más altas para realizar una verdadera estadificación tumoral (4-6).

Se trata de una técnica mínimamente invasiva ambulatoria, que usualmente necesita sedación profunda que puede ser administrada por el operador pero en la que, en la mayoría de casos, se prefiere la intervención del grupo de anestesia. Es secuencial y ordenada y en cada estación se hacen cuantos pases se requieran para garantizar el estudio adecuado del ganglio, usualmente 4 a 5 por estación. En este punto se resalta la importancia del acompañamiento del patólogo en sala. Así mismo la prueba requiere entrenamiento específico y de no aplicarse con criterio clínico razonado, puede entelecer, complicar o encarecer el proceso de diagnóstico y la estadificación (4-6).

Por mucho tiempo la anatomía patológica y la patología clínica fueron consideradas especialidades de escritorio y laboratorio. La patología moderna ha virado involucrándose en grupos de trabajo multidisciplinarios conformados para tomar decisiones terapéuticas y quirúrgicas en salas de cirugía, endoscopia o imágenes diagnósticas.

Por su parte, la patología intervencionista permite explorar técnicas para mejorar la cantidad y

calidad de las muestras, precisar los diagnósticos, disminuir las intervenciones y efectuar estudios complementarios de patología molecular tan relevante hoy en el pronóstico y en la elección de esquemas de tratamiento (medicina personalizada), como es el caso del carcinoma de células no pequeñas (CPCNP) en el que se precisa el estudio de la mutación del gen EGFR exón 18, 19, 20 y 21 y el estudio de translocaciones del gen EML4-ALK. Este modelo de trabajo en patología fue propuesto por Louis et al. (7), e involucra especialización y equipos de trabajo multidisciplinarios.

La implementación de ROSE durante el EBUS-TBNA, disminuye las tasas de reintervención al confirmar que se han obtenido muestras de buena calidad. El proceso diagnóstico puede tomar alrededor de 18 horas con técnicas de coloración básica como la hematoxilina y eosina (H&E), en tanto que los estudios de patología molecular pueden requerir entre 24 y 36 horas en un centro de alto nivel como la Fundación Valle del Lili.

En este artículo se muestran algunos casos evaluados en dicha institución y se resalta la ventaja de la evaluación patológica en sala, de manera conjunta.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo y descriptivo, llevado a cabo durante mayo de 2012 y diciembre de 2013, en el que se incluyeron pacientes que requerían EBUS para la evaluación de su condición, previa discusión en una junta de decisiones multidisciplinaria. Las indicaciones del EBUS para la serie de estudio fueron la estadificación de tumores primarios malignos pulmonares, el diagnóstico de masas pulmonares o mediastinales, las alteraciones de los ganglios linfáticos en tomografía axial computarizada (TAC) o en la tomografía por emisión de positrones (PET/CT), la reestadificación en la evolución del cáncer pulmonar, la presencia de ganglios linfáticos iguales o mayores de 1 cm de diámetro y los casos de pacientes con limitación de su condición clínica que impedía la realización de procedimientos más invasivos para estudio. En total se intervinieron 54 pacientes cuyos procedimientos fueron hechos en el servicio de endosco-

pia de la Fundación Valle del Lili, bajo sedación profunda y control anestésico. El EBUS se realizó con un equipo Olympus® bronchoscope + US probe + 22G FNA.

En este periodo se implementó el servicio de patología intervencionista y se dio a conocer en la institución la patología de evaluación en sala (ROSE). El equipo de trabajo constó de un carro de transporte (figura 2), un microscopio de luz y una batería de tinción con la coloración de Diff-Quick para los extendidos de diagnóstico en sala. Se realizaron pruebas especiales con fijadores celulares específicos (Transfix®) para citometría de flujo de punciones ganglionares sospechosas de enfermedad linfoproliferativa o lavados broncoalveolares (BAL). El material celular extraído se fijó en formalina bufferada al 10% y los bloques celulares fueron fabricados en base de Agar al 6%, lo que permitió mayor agregación y concentración celular.

En las muestras obtenidas para bloque celular (n=54) se realizó la coloración básica de hematoxilina y eosina (H&E), más coloraciones especiales para microorganismos como PAS, BK o Gomory (GMS), mientras que la técnica de inmunohistoquímica automatizada se hizo en el equipo Benchmark XT y GX de Ventana® en el que se usaron anticuerpos con expresión proteica para genes como el TTF-1, p63, Napsina A, Citoqueratina 5/6, Cromogranina, Sinaptofisina y CD56. La extracción de AND se realizó mediante técnica manual con el kit de Qiagen® o de



Figura 2. (ROSE) Evaluación en sala por citopatología.

forma automatizada con el Sistema MagNa Lyser Instrument y MagNAPure® de Roche, con controles de calidad adecuados para el ADN extraído, de característica amplificable. Se realizaron estudios moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar la mutación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), exones 19 y 21 con el sistema 2100 Bioanalyzer®, cultivos microbiológicos y pruebas moleculares microbiológicas como el GeneXpert® System.

Todos los procedimientos diagnósticos se verificaron y aplicaron según los requerimientos para cada prueba en el laboratorio de patología molecular, citometría de flujo, laboratorio de genética molecular y laboratorio de microbiología molecular según los controles de calidad del Colegio Americano de Patólogos (CAP).

Resultados y discusión

El éxito en la implementación de este tipo de pruebas depende de factores como la disponibilidad del personal entrenado, los equipos y el tiempo necesario para la realización del procedimiento (figura 3), además de una unidad de broncoscopia y un departamento de patología y medicina de laboratorio que cuente con técnicas citológicas, histológicas y de patología molecular. Se analizaron los casos examinados y el diagnóstico en sala en cuanto a la

adecuada representación de la lesión o localización anatómica, específicamente en la evaluación de las estaciones ganglionares. Al realizar esta comparación se encontró un ROSE del 78% en los extendidos valorados solo con la coloración de Diff-Quick y se incrementó el porcentaje con el bloque celular y las técnicas adicionales a un 89% de rendimiento diagnóstico, contabilizando un mínimo de cinco pases por estación ganglionar o lesión tumoral, lo que permitió determinar el número suficiente de linfocitos y macrófagos antracóticos.

Los pacientes de la serie que requirieron mediastinoscopia diagnóstica correspondieron a un 7%, específicamente en lesiones no tumorales malignas. Estos resultados son comparables con los publicados en la literatura mundial; por ejemplo Gilbert y colaboradores (8) publicaron un 68,1% de diagnóstico en sala e incrementaron su rendimiento al 79,7% en el bloque celular; vale anotar que la calidad de la muestra y la pericia del neumólogo intervencionista influyen en los porcentajes de diagnóstico. En cuanto al diagnóstico de lesiones neoplásicas malignas (carcinoma de células no pequeñas-CPCNP), se observó una rentabilidad diagnóstica del 91% y una exactitud diagnóstica del 97%, datos semejantes a los publicados en la literatura, que en CPCNP corresponde a una rentabilidad diagnóstica del 86,6% y exactitud diagnóstica del 94,8% (8-10). También conviene aclarar que es importante el entrenamiento del patólogo en patología pulmonar y específicamente en citopatología pulmonar para EBUS, donde las condiciones morfológicas celulares varían al utilizar la coloración de Diff-Quick y se presentan dificultades en la determinación de células linfoides aplastadas vs. células neoplásicas de carcinomas de células pequeñas y células malignas sueltas. Otro inconveniente al utilizar la tinción de Diff-Quick es la diferenciación entre cambios reactivos y metaplasia del epitelio bronquial, células de los centros germinales, linfocitos grandes y macrófagos e inflamación granulomatosa donde existen diagnósticos diferenciales difíciles como tuberculosis, sarcoidosis y lesiones inflamatorias o malignas.

A continuación se exponen algunos de los casos estudiados en la institución, en los que se hace crucial el concepto de precisión y trabajo multidiscipli-



Figura 3. Ultrasonido endobronquial más aspiración con aguja fina (EBUS-TBNA); toma de muestra.

nario en la práctica médica. Se explotaron ventajas como la retroalimentación inmediata de la calidad de la muestra, la evaluación de la cantidad y calidad del material, la preparación de muestras tisulares y los bloques celulares de alta calidad, así como la determinación de un triage diagnóstico individualizado que permitió aprovechar las ventajas de la medicina personalizada en los casos de cáncer pulmonar.

Caso 1

Paciente de sexo masculino, de 70 años, fumador activo, con tos crónica y lesión nodular en LII, adenopatías en ventana aorto-pulmonar e hiliares izquierdas, metabólicamente activas en la PET, a quien se le realizó EBUS-TBNA en la estación 10L, con extendido positivo para malignidad en sala, que arrojó carcinoma escamoso primario de pulmón (figuras 4 y 5).

Caso 2

Paciente de sexo femenino, de 66 años, con antecedente de adenocarcinoma pulmonar en 2011, quien recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia, en seguimiento actual y consultó por

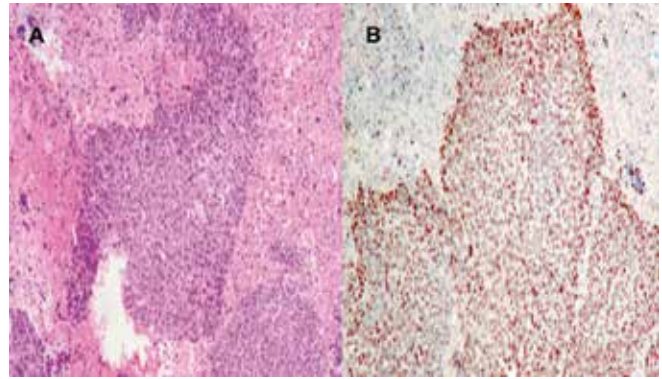


Figura 5. A. Coloración de H&E. Bloque celular del material obtenido por EBUS. Carcinoma de células escamosas metastásico al ganglio linfático, con abundante material necrótico acompañante. B. Técnica de inmunohistoquímica. Gen p63 positivo nuclear en las células tumorales escamosas.

tos y disnea leve. Se encontró lesión paratraqueal derecha y se realizó EBUS-TBNA, que confirmó recaída tumoral con mutación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) positivo, más estudio de translocaciones del gen EML4-ALK negativo (figuras 6 y 7).

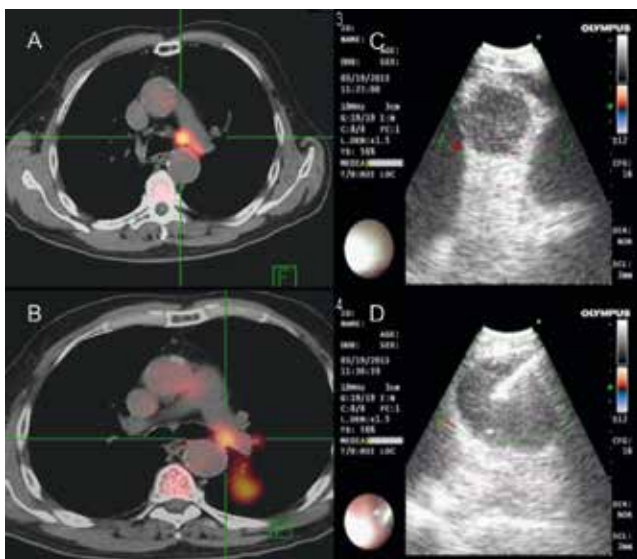


Figura 4. A, B. PET con captación metabólicamente activa en la lesión en LII y en estaciones 10 y 11L. C. Ganglio identificado por medio de ultrasonido. D. Punción del ganglio en tiempo real; estación 10L.

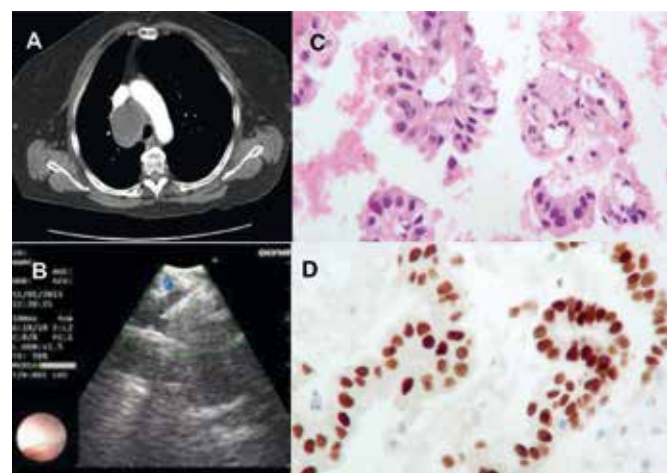


Figura 6. A. Tomografía axial computarizada en la que se aprecia lesión paratraqueal derecha. B. Punción de la lesión en tiempo real. C. Coloración de H&E. Bloque celular. Diagnóstico de adenocarcinoma primario pulmonar. D. Técnica de inmunohistoquímica. Proteína del Gen TTF-1 positivo nuclear en las células tumorales del adenocarcinoma primario del pulmón.

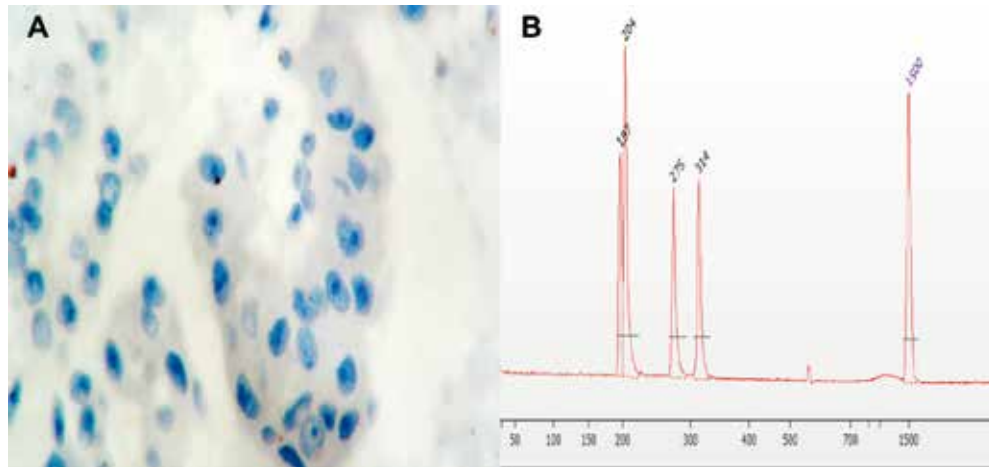


Figura 7. A. Técnica de inmunohistoquímica. Proteinacina para el gen EML4-ALK negativa (D5F3). B. Estudio de la mutación del gen EGFR. Extracción de ADN en el bloque obtenido durante el EBUS. Bioanalyzer 2100 (Agilent®) Electroforesis por microfluidos. Deleción de 15 pb en el exón 19 del gen EGFR, estado mutado (positivo).

Caso 3

Paciente de sexo femenino, de 54 años, con historia de espondilitis anquilosante con HLB27 positivo, tos crónica y adenopatía subcarinal en estudio. Se realizó EBUS-TBNA y se halló material inflamatorio con linfocitos maduros, pigmento antracótico, negativo para malignidad y PCR negativa para TBC (figura 8).

Caso 4

Paciente de sexo masculino, exfumador, quien consultó con historia de cefalea frontal y hemiparesia derecha. Se hallaron lesiones cerebrales sugestivas de metástasis. En los estudios de extensión se encontró lesión que abrazaba el bronquio fuente izquierdo con atelectasia parcial, mientras que en la fibrobroncoscopia no se observó lesión endobronquial. Se realizó EBUS-TBNA que documentó tumor de células pequeñas (figura 9).

Caso 5

Paciente de sexo maculino, 33 años, con historia de fiebre prolongada, pérdida de peso y lesión hiliar izquierda, más múltiples estudios negativos. Se realizó EBUS-TBNA que mostró células sugges-

tivas de síndrome linfoproliferativo, el cual se clasifica mediante la evaluación de la arquitectura del tejido y por tanto a través de biopsia de la lesión por toracoscopia (figura 10).

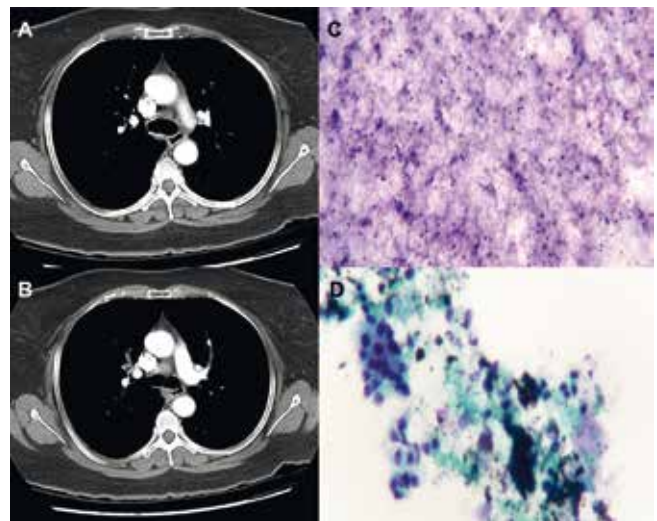


Figura 8. A, B. Tomografía axial computarizada de tórax donde se aprecian las adenopatías pre y subcarinales. C. Coloración de Diff-Quick con presencia de linfocitos maduros 50 x CAP; muestra adecuada del ganglio linfático. D. Coloración de Papanicolaou. Citología en base líquida (BD CytoRich) linfocitos maduros, histiocitos y pigmento antracótico. Negativo para malignidad.

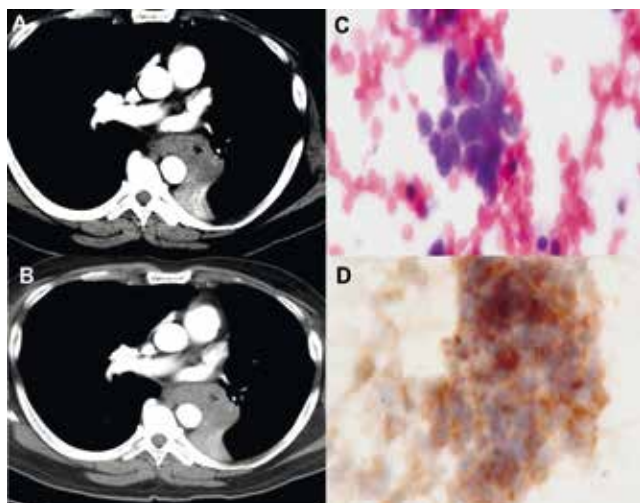


Figura 9. A, B. TAC de tórax con lesión que rodea el BF1 con atelectasia parcial. C. Coloración de H&E. Bloque celular obtenido por EBUS. Carcinoma de célula pequeña. D. Técnica de inmunohistoquímica. Positividad granular citoplasmática para cromogranina A en la que se demuestra su linaje neuroendocrino.

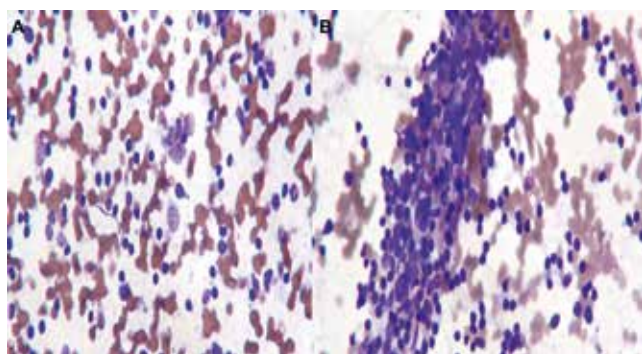


Figura 10. A. Coloración de Diff-Quick. Linfocitos maduros y linfocitos de mayor tamaño de características neoplásicas. B. Coloración de Diff-Quick. Material linfoide abundante, con el que se descarta patología neoplásica epitelial o presencia de células gigantes o necrosis. Alta sospecha de síndrome linfoproliferativo.

Conclusiones

- El EBUS-TBNA es un procedimiento eficiente en el estudio de lesiones mediastinales, paratraqueales, peribronquiales y en la estadificación y re-estadificación del cáncer pulmonar.
- En el EBUS-TBNA bien planeado, secuencial y estandarizado es posible diagnosticar y estadificar el cáncer pulmonar, en especial si se acompaña del estudio citopatológico en sala ROSE.

- El papel del patólogo intervencionista es crucial en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las diferentes patologías pulmonares neoplásicas y no neoplásicas.
- La retroalimentación inmediata en la sala permite mejorar la técnica intervencionista, así como evaluar de forma precoz la calidad y cantidad de la muestra, y a su vez disponer de preparaciones y bloques celulares de alta calidad.
- Uno de los puntos más sensibles de asistir a la sala (ROSE) es poder realizar el triage en la toma de decisiones para estudios extendidos como citometría de flujo, cultivos microbiológicos y pruebas moleculares para microbiología, genética molecular y patología molecular.

Bibliografía

1. Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration. *Postgrad Med J.* 2010;86:106-15.
2. Kokkonouzis I, Strimpakos AS, Lampaditis I, Tsimpoukis S, Syrigos KN. The role of endobronchial ultrasound in lung cancer diagnosis and staging: a comprehensive review. *Clin Lung Cancer.* 2012;13:408-15.
3. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:202S-20.
4. Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS, Jacobsen GK. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax.* 2003; 58:1083-6.
5. Aldeyturriaga J, Meléndez R, López R, Tavera E. Broncoscopia intervencionista. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(Supl 6):3-7.
6. VanderLaan P, Wang H, Majid A, Folch E. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA): An Overview and Update for the Cytopathologist. *Cancer Cytopathol.* 2014;122(8):561-76.
7. Louis DN, Virgin HW IV, Asa SL. "Next generation" pathology and laboratory medicine. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(12):1531-2.
8. Gilbert S, Wilson DO, Christie NA, Pennathur A, Luketich JD, Landreneau RJ. Endobronchial ultrasound as a diagnostic tool in patients with mediastinal lymphadenopathy. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):896-902.
9. Monaco SE, Schuchert MJ, Khalbuss WE. Diagnostic difficulties and pitfalls in rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration. *Cytojournal.* 2010;7:9.
10. Sun W, Song K, Zervos M, Pass H, Cangiarella J, Bizekis C. The diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided needle biopsy in lung cancer and mediastinal adenopathy. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(5):33-42.

Termoplastia bronquial

Bronchial thermoplasty

OLIVIA SÁNCHEZ CABRAL¹; SEBASTIÁN FERNÁNDEZ-BUSSY²

Resumen

El asma es una enfermedad de las vías respiratorias, caracterizada por inflamación crónica, hiperreactividad bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo, provocado por una variedad de estímulos, incluyendo los alérgicos, los infecciosos, entre otros. La termoplastia bronquial es un tratamiento innovador que consiste en la aplicación de energía de radiofrecuencia a las vías aéreas proximales para la ablación selectiva al músculo liso peribronquial. Es la primera terapia de intervención no farmacológica aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos para asma grave. En vista de que se trata de una terapia basada en un dispositivo, la evaluación global de riesgo-beneficio difiere de la de productos farmacéuticos; los aspectos de seguridad, requisitos reglamentarios, diseños de los estudios y evaluación de la magnitud del efecto pueden ser diferentes. Los mecanismos de acción y el tipo de pacientes que se benefician de la termoplastia bronquial son los retos más importantes para el futuro.

Palabras clave: asma grave, termoplastia bronquial, neumología intervencionista.

Abstract

Asthma is a disease of the airways that is characterized by chronic inflammation, bronchial hyperreactivity, and variable airflow obstruction, triggered by a variety of stimuli, including, among others, allergic and infectious conditions. Bronchial thermoplasty is an innovative treatment carried out by applying radiofrequency energy to the proximal airways, in order to perform selective ablation of peribronchial muscle. It is the first non-pharmacologic interventional therapy approved by the Food and Drug Administration for severe asthma. Since it is a device-based therapy, its overall risk-benefit evaluation is different from that of pharmacologic products; aspects concerning safety, statutory requirements, study design, and assessment of the magnitude of its effects can be different. The mechanisms of action and the type of patients who could benefit from bronchial thermoplasty are the most important challenges for the future.

Keywords: severe asthma, bronchial thermoplasty, interventional pulmonology.

Introducción

La farmacoterapia para el asma consiste en beta agonistas de acción corta y prolongada, modificadores de los leucotrienos y esteroides inhalados y orales. La Sociedad Americana Torácica, define a los pacientes con asma refractaria como aquellos quienes requieren esteroides orales por más del 50% al año o altas dosis de esteroides inhalados con el objetivo de obtener un control. En la actualidad, el medicamento aprobado para el asma alérgica en pacientes no controlados con esteroides orales o inhalados, es el anticuerpo antiinmunoglobulina E omalizumab. Su administración se hace cada dos semanas, es costoso para algunos pacientes y proporciona control solo a un subgrupo con asma alérgica. Entre tanto, la termoplastia bronquial fue aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, sigla en inglés) en Estados Unidos, en abril de 2010, para pacientes mayores de 18 años, con asma grave y persistente no

⁽¹⁾ Neumología y Broncoscopia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Ciudad de México, México.

⁽²⁾ Director de Neumología Intervencionista, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

Correspondencia: Sebastián Fernández Bussy. Correo electrónico: neumologia@alemana.cl

Recibido: 10/11/14, Aceptado: 10/12/14

controlada con esteroides inhalados y medicamentos beta agonistas de acción prolongada (1). Los programas de desarrollo clínico consisten principalmente en tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con asma moderada a grave que se analizarán más adelante. Esta revisión resume la información acerca del mecanismo de acción, el procedimiento, la eficacia, la seguridad y la selección de los pacientes, con miras entender mejor el camino a seguir en esta prometedora terapia.

Procedimiento

La masa del músculo liso se incrementa considerablemente en pacientes asmáticos en comparación con los controles sanos, con lo cual contribuye a la inflamación crónica y remodelación del asma grave. De esto se deduce que una reducción de la masa del músculo liso bronquial, puede aliviar potencialmente los síntomas y quizás disminuir la remodelación (2). La termoplastia bronquial es un procedimiento de broncoscopia intervencionista para el tratamiento de pacientes con asma grave, no controlados. Su realización requiere la identificación precisa y minuciosa de la anatomía de la vía aérea, además de su aplicación por parte de un broncoscopista con experiencia en un centro de salud con un seguimiento clínico apropiado y con capacidad para hacer frente a las posibles complicaciones posteriores a la realización del procedimiento. Mayse y colaboradores (3, 4) describieron la evaluación y el seguimiento adecuado del paciente antes, durante y después de este procedimiento.

Mecanismo de acción

La vía aérea distal (menor a 2-3 mm de diámetro) representa el 10% del total de la resistencia en una persona normal. Sin embargo, en los asmáticos existe una inflamación continua de toda la vía aérea, desde la proximal a la más distal. Varios mecanismos de acción explican los efectos benéficos de la termoplastia bronquial. Debido a un aumento del músculo liso de las vías respiratorias, el primer y mejor mecanismo documentado, es la reducción

del músculo liso de la pared bronquial evaluado en un modelo canino (5, 6), aunque la disminución de la hiperreactividad en pacientes asmáticos después de la termoplastia bronquial ha sido inconsistente. Un segundo mecanismo podría implicar un efecto sobre las propiedades contráctiles del músculo liso bronquial o un endurecimiento de la pared bronquial a la que se une el músculo. Se han investigado los efectos de la aplicación de diferentes temperaturas en la contracción *in vitro* del músculo liso bovino; la contracción inducida por acetilcolina se inhibió a temperaturas superiores a los 55°C, mientras que la relajación medida por un betaagonista 2, no se vio afectada (7). No obstante, no está claro si los fenómenos observados en la respuesta aguda puedan persistir a largo plazo *in vivo*. Otros mecanismos posibles incluyen la secreción de mediadores inflamatorios por las células de músculo liso y cambios en el epitelio bronquial, las terminaciones nerviosas o la función de las células inflamatorias que infiltran la mucosa.

Equipo

Se utiliza el sistema de termoplastia bronquial Alair (figura 1). El catéter es un dispositivo único, de un solo uso, largo, flexible con un conjunto de electrodos expandibles unidos en un extremo y un asa de despliegue en el otro. Este se introduce a través del canal de trabajo de un broncoscopio estándar, idealmente 4,9 mm hasta 5,2 mm de diámetro externo y un canal de trabajo de 2 mm como mínimo. El conjunto de electrodos se expande para ponerse en contacto con la pared de las vías respiratorias y luego se activa para suministrar energía eléctrica de radiofrecuencia. El controlador de radiofrecuencia es un instrumento electrónico que genera energía controlada. Como la energía eléctrica es transferida desde el electrodo al tejido, la resistencia hace que la energía eléctrica se convierta en energía térmica. El controlador proporciona la intensidad y la duración correcta de energía para el tratamiento a 65°C, lo que reduce la cantidad de tejido muscular liso de la vía aérea, al tiempo que minimiza los daños colaterales a otras

estructuras de las vías respiratorias de soporte. El controlador también supervisa el sistema para garantizar la coaptación correcta del catéter a la vía aérea y es cuando la energía eléctrica se transmite. Si no se cuenta con un buen contacto con la pared de la vía aérea, el panel frontal notifica para reubicar los electrodos en contacto adecuado. Para completar el circuito se fija en el paciente un electrodo estándar de retorno tipo gel (3).

Procedimiento

El procedimiento de termoplastia bronquial se efectúa durante tres sesiones de broncoscopia flexible con sedación o anestesia general, cada una separada por tres a cuatro semanas, para disminuir el riesgo de inducir una exacerbación del asma o edema de la vía respiratoria que pudiera incrementarse de llevarse a cabo en una sola sesión o en un intervalo menor. Se prescribe prednisona 50 mg/día durante los tres días previos al procedimiento,

el día del procedimiento y el día posterior. Además se realiza una nebulización con salbutamol previo al procedimiento e inmediatamente posterior al mismo. Se utiliza glicopirrolato o atropina antes del procedimiento, con el fin de disminuir la cantidad de secreciones. Se hace una espirometría con broncodilatador para verificar el estado basal inicial y luego reevaluar con nueva espirometría 2 a 4 horas luego de la termoplastia. Durante la primera broncoscopia se trata el lóbulo inferior derecho, en la segunda, el lóbulo inferior izquierdo y en la tercera y última, ambos lóbulos superiores (figura 2) (8). Dada la posibilidad de que se presente síndrome de lóbulo medio debido a que es más largo y estrecho, éste no se trata.

Se realiza una exploración de la vía aérea para evaluar la posible impactación de moco o cicatrización, asegurando una curación correcta. Si las áreas tratadas no han curado, se aplaza el

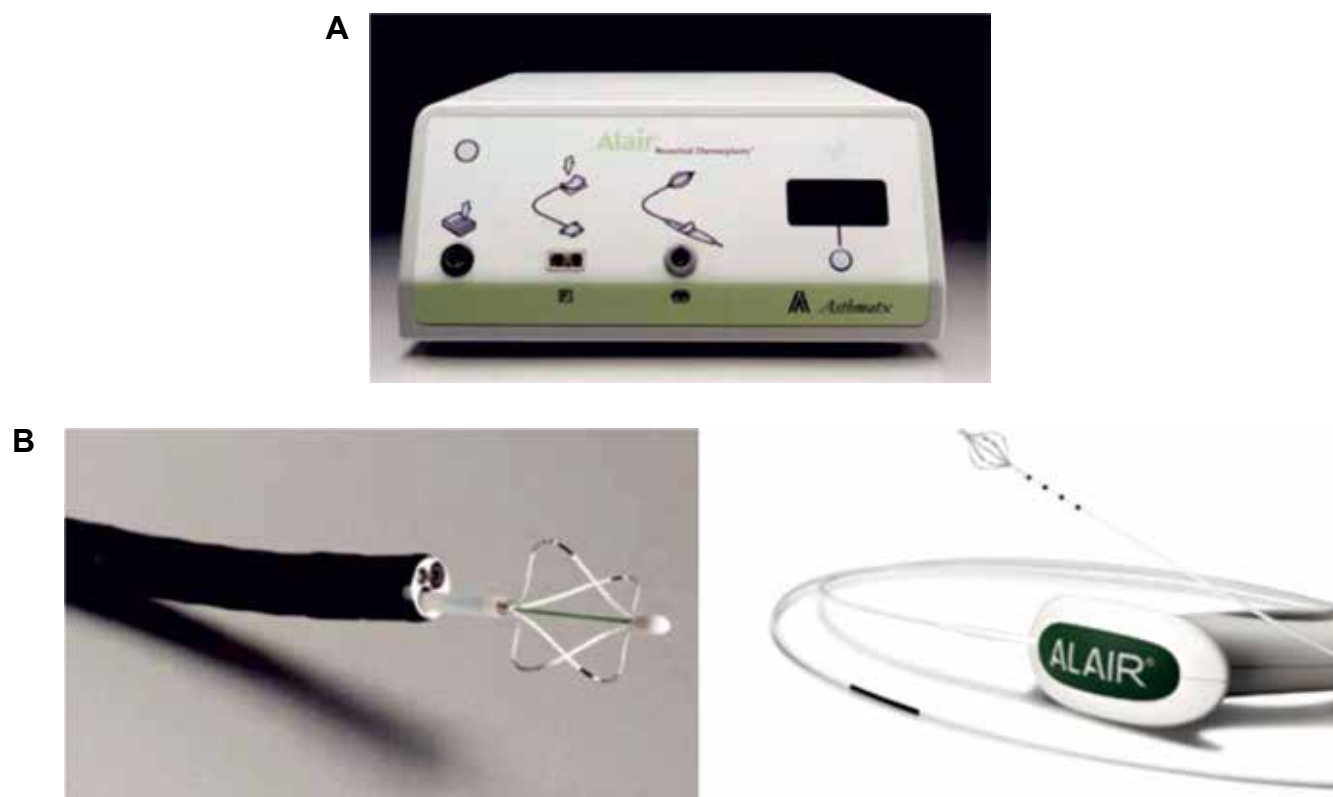


Figura 1. Sistema Alair. **A:** Controlador de radiofrecuencia. **B:** Catéter con guía de electrodos expandibles.
Image provided courtesy of Boston Scientific Corporation

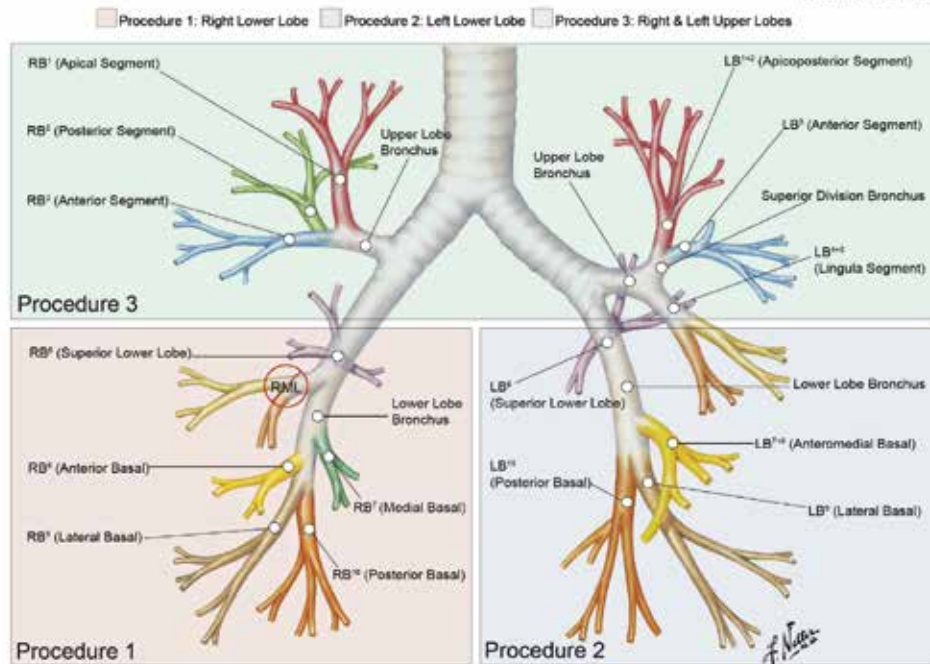


Figura 2. Mapa del procedimiento de termoplastia bronquial.
Image provided courtesy of Boston Scientific Corporation

tratamiento. Después de esta exploración se dirige a la región del pulmón que se tratará, y el broncoscopista planifica el orden de los segmentos evitando dejar sin tratar la mayor parte de estos. Se recomienda un enfoque sistemático de distal a proximal; es decir, si se empieza en el lóbulo inferior derecho se puede comenzar con el segmento anterior, seguido de los segmentos lateral y posterior. El segmento medial se trata seguido de la parte distal del bronquio del lóbulo inferior derecho hasta el nivel superior y finalmente el segmento superior. Así mismo, cada segmento también se trata de manera sistemática, de derecha a izquierda. Después de la planificación, se pasa a la región más distal del primer segmento a tratar; el catéter posee marcaciones negras cada 5 mm, se introduce en el canal de trabajo y se hace avanzar hasta la marcación más proximal. Se inicia la entrega de energía presionando y soltando el pedal del controlador, el cual entrega de forma automática

durante 10 segundos de acuerdo con los parámetros del tratamiento predefinido. Después de cada activación, el broncoscopista reposiciona proximalmente cada 5 mm hacia proximal hasta la siguiente activación (figura 3). Los electrodos se expanden (como una canastilla) hasta hacer contacto con bronquios de mayor tamaño. La posición de los electrodos debe hacer referencia a marcas anatómicas debido a que el movimiento relativo entre el broncoscopio y el catéter puede cambiarla. Se recomienda el uso del mapa de las vías respiratorias para planificar y realizar un seguimiento de la progresión del tratamiento para cada sesión. En ocasiones el moco se acumula y se pierde visualización, en cuyos casos el catéter se retrae para limpiar los electrodos, así como para irrigar la vía aérea y succionar las secreciones. Un tratamiento completo consta de 30 a 70 activaciones por lóbulo (de acuerdo con la anatomía específica), no produce ningún efecto macroscópico en la mucosa,

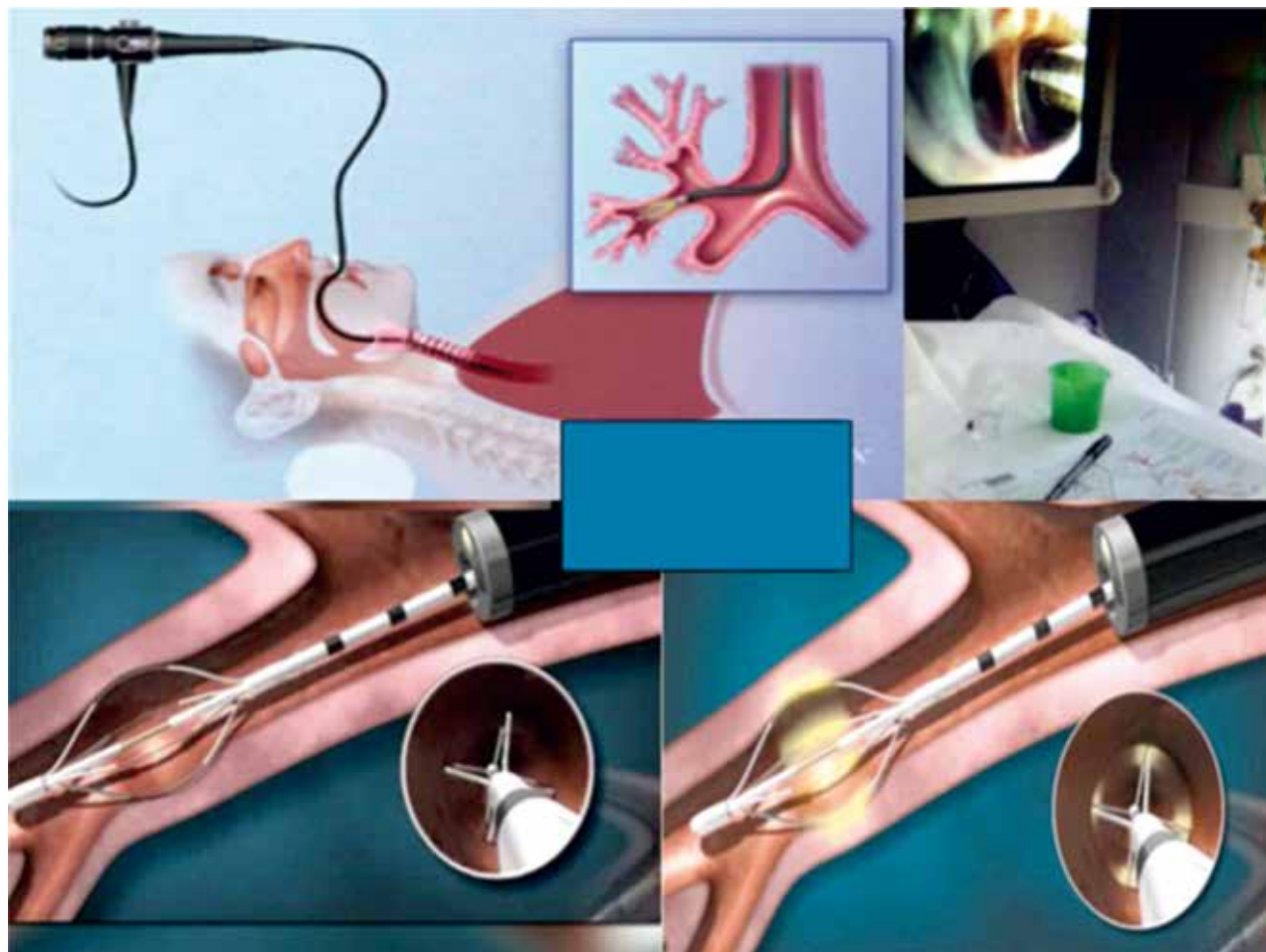


Figura 3. Procedimiento de termoplastia bronquial. **A:** Esterilizado a través de un broncoscopio. **B:** Catéter introducido en el bronquio. **C:** Los electrodos del catéter coaptan en la pared de la vía aérea. **D:** El catéter libera energía térmica.
Image provided courtesy of Boston Scientific Corporation

pero puede provocar blanqueamiento transitorio (3). El procedimiento puede llevarse a cabo bajo sedación o anestesia general.

Estudios clínicos

El primer estudio clínico de termoplastia bronquial en humanos se llevó a cabo con el objetivo de determinar la seguridad del procedimiento en ocho pacientes programados para resección pulmonar por sospecha o diagnóstico de cáncer pulmonar (11). Todos toleraron el procedimiento y se sometieron a la cirugía. La termoplastia bronquial se estudió por primera vez en 16 asmáticos con asma leve a moderada. Todos tuvieron un control

del asma sin infección reciente o exacerbación de los síntomas, con lo cual se demostró que era viable llevar a cabo la termoplastia bronquial de forma segura. Algunos parámetros como el número de días libres de síntomas y el pico flujo espiratorio, mostraron mejoría luego de tres meses; sólo un paciente recibió dos tratamientos debido a infecciones recurrentes (12). Después de este estudio inicial se hicieron tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con asma moderada a grave (13-15): el estudio de intervención en asma (AIR), el estudio de investigación en asma grave RISA y el estudio de intervención en asma 2 (AIR2) (tabla 1).

Estudio AIR

Este fue un estudio controlado, aleatorizado, llevado a cabo en 112 pacientes asmáticos de 18 a 65 años, 56 de los cuales se trataron con termoplastia bronquial y 56 con terapia convencional con esteroides inhalados y beta agonistas de larga acción. El desenlace principal fue la frecuencia de exacerbaciones leves durante el periodo de suspensión de los esteroides inhalados. La gravedad del asma estuvo indicada por el tratamiento. Todos utilizaron 200 (mcg) de esteroides inhalados para mantenimiento y beta agonistas de larga acción. Los resultados primarios se midieron respecto a la tasa de exacerbaciones, caracterizadas por disminución del flujo espiratorio pico tomado en la mañana, incremento de medicamentos de rescate y síntomas nocturnos, ocurridos durante los periodos de retirada de los beta agonistas de larga acción. Los resultados mostraron mejorías en las tasas de exacerbaciones leves en un año, calidad de vida, uso de medicación y número de días libres de síntomas, en pacientes con asma grave en cuanto a ingresos hospitalarios por incremento de sus síntomas. Hubo seis hospitalizaciones en el grupo de termoplastia bronquial y dos en el de terapia estándar. Los cambios en VEF_1 y la hiperreactividad bronquial, no fueron estadísticamente significativos pero sí se demostró mejoría en los días libres de síntomas y en los cuestionarios de calidad de vida de los pacientes (14).

Estudio RISA

Se trató de un estudio controlado, aleatorizado, en el que incluyeron 32 pacientes con asma grave no controlada a pesar de dosis altas de esteroides inhalados, beta agonistas de larga acción, antagonistas de los leucotrienos o prednisona oral hasta 30 mg/día. 15 pacientes se trataron con termoplastia bronquial y 17 continuaron la terapia convencional. Después de la evaluación inicial, se retiró la terapia con esteroides entre las semanas 22 y 36 donde se evaluaron, documentándose mejoría en el control del asma y en el flujo pico. Se redujo la dosis de esteroides y aunque no hubo diferencia estadística, la disminución de esteroides fue mayor en el grupo tratado con termoplastia bronquial. A 52 semanas de estudio, el grupo de termoplastia bronquial permaneció con mejoría de su control indicada por menor necesidad de broncodilatadores de rescate y mejoría reportada en los cuestionarios de calidad de vida (puntaje AQLQ) y en el cuestionario de control del asma (ACQ) (13).

AIR2

En este estudio, la aprobación de termoplastia bronquial para el tratamiento del asma por la FDA se basó en la reducción de las exacerbaciones graves de asma. Es el único doble ciego, aleatorizado controlado por simulación de termoplastia bronquial en pacientes con asma no controlada, a pesar de dosis altas de esteroides inhalados y beta

Tabla 1. Comparación de los criterios de inclusión de los ensayos clínicos de termoplastia bronquial en asma

Característica	Viabilidad	AIR	RISA	AIR2
Edad (años)	18-65	18-65	18-65	18-65
Dosis de esteroide inhalado (mcg) (beclometasona o equivalente)	≤ 1800	≥ 200	> 1500	>1000
Dosis de beta agonistas de larga acción (mcg)	0-100	≥100	≥100	≥100
Esteroides orales (mg)	0	0	<30	<10
Prebroncodilatador VEF_1 *	>65 (posttermoplastia bronquial)	60-85	≥50	≥60

agonistas de larga acción. Es el mayor estudio realizado para termoplastia bronquial, y en él se incluyeron 190 pacientes que fueron tratados con termoplastia bronquial y 98 que recibieron simulación de termoplastia. Este último tratamiento, reproduce todas las señales de audio y visuales de la técnica, pero el catéter no libera energía de radiofrecuencia. El tratamiento fue hecho por un equipo de broncoscopia no cegado, en tanto que todas las evaluaciones y consultas de seguimiento se llevaron a cabo por un equipo cegado. El resultado final del estudio fue la mejoría en los cuestionarios de calidad de vida; no obstante, se ha generado controversia y confusión acerca de la verdadera eficacia de la termoplastia bronquial para el asma grave ya que las tasas de exacerbaciones de asma, días libres de síntomas, uso de medicamento de rescate, visitas a urgencias y hospitalizaciones fueron diferentes entre los grupos (15).

Estudios de imagen

Algunos autores han evaluado la tomografía de tórax para estudiar los efectos de la termoplastia bronquial en el calibre bronquial, la sensibilidad bronquial a la metacolina y la respuesta a la inspiración profunda (16). Las mediciones tomadas a cinco semanas de realizada la termoplastia bronquial, sugirieron disminución de la hiperreactividad bronquial sin cambios en la distensibilidad pulmonar. En el estudio de viabilidad, se evaluaron 16 pacientes con tomografía de tórax de alta resolución al inicio, a un año y a dos años del estudio, sin encontrar consistencia en la presencia de bronquiectasias o engrosamiento de la pared bronquial o en el parénquima pulmonar (12). Los resultados a 5 años en 93 pacientes del estudio AIR2, no mostraron cambios en el 82% de los casos. En tres pacientes (3%) se documentó empeoramiento o formación de nuevas bronquiectasias (15). No hay reportes de patrón en mosaico que puedan sugerir bronquiolitis, estenosis bronquial o enfisema.

Seguridad del procedimiento

Para los cuatro estudios mencionados se han descrito eventos adversos observados durante la fase de tratamiento (hasta seis semanas después de la última broncoscopia) y la fase de postratamiento (a partir de seis semanas después de la última broncoscopia). Los pacientes tratados con termoplastia bronquial desarrollaron más síntomas respiratorios (tos, sibilancias, expectoración, disnea) que los controles, y ocasionalmente tenían síntomas generales como fiebre en las horas siguientes al tratamiento. Estos síntomas suelen resolverse después de siete días, pero fueron motivo de ingreso en el 3,4% de los casos con asma moderada a grave en el estudio AIR2 y en el 15,6% de los casos de asma grave en el estudio RISA. Estos hallazgos resaltan la importancia de optimizar el control del asma antes del primer tratamiento y la vigilancia en los días posteriores al mismo. En el AIR2 un paciente presentó hemoptisis significativa del lóbulo superior derecho un mes después de la última sesión, por lo cual requirió embolización de la arteria bronquial (16). Se observó un sangrado ligero durante el tratamiento de este lóbulo; esta complicación puede ser inherente al tratamiento de termoplastia bronquial (15).

La aplicación de energía térmica controlada (65°C) plantea si la termoplastia bronquial puede inducir un mayor daño a la pared bronquial. Después del seguimiento de los cuatro estudios, no hubo evidencia de estenosis de la vía aérea o bronquiectasias. Ninguno de los ensayos documentó daño bronquial al primer año de seguimiento. Un paciente en el estudio AIR2 desarrolló un absceso pulmonar catorce meses después del tratamiento; se sometió a resección por cirugía y no se documentó anomalía bronquial en el estudio histopatológico. Esta complicación se relacionó con una infección respiratoria sin conexión clara con la termoplastia bronquial (16).

Seguimiento a cinco años

Durante cinco años de seguimiento, se evaluaron 162 pacientes (85,3%) de 190 pacientes del grupo tratado en el estudio AIR2. La proporción de pacientes con exacerbaciones severas y visitas a Urgencias, junto con la cantidad de eventos en un año y cinco postratamiento, se mantuvo baja, menor a la observada doce meses previos al procedimiento. El promedio de reducción de proporciones a cinco años, fue de 44% para las exacerbaciones y de 78% para las visitas a Urgencias. No hubo cambios en eventos adversos respiratorios y hospitalizaciones entre el año 2 y año 5 posttermoplastia (17). El volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF₁) se mantuvo estable en los dos estudios con asma moderada a grave (18); adicionalmente no se observaron cambios en la radiografía de tórax ni en la tomografía de tórax de alta resolución a los tres y cinco años, excepto anomalías transitorias y temporales que suelen verse en pacientes con asma moderada a grave (17). En el estudio RISA el seguimiento de las radiografías de tórax a los cinco años se llevó a cabo en un pequeño grupo de pacientes con asma grave sin cambios significativos; el VEF₁ no se deterioró y el número de hospitalizaciones por exacerbación del asma habían disminuido durante este tiempo (12).

Selección de pacientes

Los estudios clínicos han abordado un amplio rango de gravedad de los pacientes con asma, de leve a severa, y se han hecho, aunque no de manera exclusiva en casos con asma no controlada. Puede haber una tendencia a reservar la termoplastia bronquial para los pacientes con asma no controlada a pesar de dosis altas de esteroide inhalado y beta agonistas de larga acción. La dosis diaria de esteroide inhalado para considerar la termoplastia bronquial no está del todo clara. Se observaron beneficios en pacientes mal controlados a pesar de una dosis diaria de 750 mg de fluticasona en el estudio RISA (11) y beclometasona de 1.000 mg en el AIR2 (15). Se recomienda optimizar el tratamiento antes de ofrecer la termoplastia bronquial.

En el desarrollo del programa clínico, el VEF₁ se consideró como parámetro para la selección del paciente, justificado por el aumento de la incidencia de hospitalización tras la realización de termoplastia bronquial en el estudio RISA de 15,6% vs. 3,4% respecto al AIR2. En este último estudio requirieron una espirometría prebroncodilatador del 60% del predicho vs. 50% en el RISA para la elegibilidad de los pacientes. Se deduce, entonces, que la termoplastia bronquial está indicada en asma mal controlada o no controlada a pesar del máximo tratamiento médico. El control del asma se puede evaluar de varias maneras entre las que se incluyen la frecuencia de las exacerbaciones y los cuestionarios como el del control del asma y de calidad de vida basado en los síntomas diarios. De otro lado, es posible que no sea imprescindible contar con historia de exacerbaciones graves para beneficiarse de la terapia. Los pacientes deben ser seleccionados por un equipo médico conformado por un especialista y un broncoscopista experimentado, y cumplir los siguientes criterios:

- Control en tratamiento farmacológico de acuerdo con las guías de práctica clínica (9, 10).
- Estabilidad del asma (ausencia de infección del tracto respiratorio, exacerbación del asma en las últimas cuatro semanas, VEF₁ dentro del 10% del mejor valor).
- Ausencia de comorbilidad que ponga en riesgo el procedimiento; por ejemplo: apnea obstructiva del sueño no tratada o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, epilepsia, diabetes insulino dependiente o cáncer.

Los pacientes con asma que pone en riesgo la vida se excluyeron de los estudios. Del mismo modo, se tienen en cuenta tres o más admisiones hospitalarias o cuatro o más ciclos de esteroides sistémicos en el año anterior a la termoplastia (15, 16). El uso de broncodilatadores de corta acción (mayor a cuatro inhalaciones por día) también fue un criterio de exclusión para el AIR2, así como pacientes con tres o más antecedentes de infecciones respiratorias probadas tratadas con antibióticos el año anterior.

Las advertencias y precauciones actuales y exclusiones son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, infecciones respiratorias recurrentes o cualquier otra enfermedad respiratoria significativa no controlada, anticoagulación, marcapasos y desfibrilador. Se excluyen, así mismo, personas con un índice tabáquico de 10 o más (15) para tratamiento. La termoplastia bronquial puede incluso llevar a un empeoramiento transitorio de los síntomas del asma, la intensidad de los cuales puede ser proporcional a la gravedad del paciente.

Tratamiento con esteroides sistémicos

Al final del tratamiento (seis semanas después de la última broncoscopia), es ideal reevaluar el beneficio clínico. Los tratamientos farmacológicos se ajustan a las dosis más bajas posibles, comenzando con una reducción de esteroides orales seguida por una disminución de esteroides inhalados y beta agonistas de larga acción. No existen datos sobre los efectos de la termoplastia bronquial en la inflamación de las vías respiratorias para guiar empíricamente el tratamiento farmacológico ni los efectos del retiro del mismo (15).

Base de datos Cochrane

Una revisión sistemática realizada en 2014 por Torrego et al. (20), incluyó tres estudios clínicos con un total de 429 pacientes. El estudio encontró mejoría en la calidad de vida a los 12 meses en los que se utilizó la termoplastia bronquial, pero no alcanzó significancia estadística; en relación con control de los síntomas tampoco mostró significancia estadística. El sesgo puede ser alto debido a que los primeros estudios no tenían la simulación realizada en el AIR2, en el que se mostró una menor tasa de exacerbaciones e ingresos a urgencias después de doce meses de tratamiento. Los estudios no mostraron mejoría significativa en los parámetros de función pulmonar (a excepción de un mayor aumento en el flujo espiratorio máximo matutino). No observaron diferencia significativa en el riesgo de hospitalización al

final del periodo de tratamiento. Se asoció con un aumento de eventos respiratorios principalmente durante el periodo del tratamiento, la mayoría de los cuales fueron de intensidad leve o moderada, aparecieron en el periodo postratamiento de 24 horas y se resolvieron en una semana. Los autores concluyeron que la termoplastia bronquial en pacientes con asma moderada a grave, ofrece un beneficio clínico modesto en la calidad de vida y menores tasas de exacerbación del asma, sin diferencias significativas en las puntuaciones de control de la enfermedad. Existe sesgo ya que se observaron los principales beneficios en los dos estudios que no incluían el tratamiento simulado (AIR2). La termoplastia bronquial aumenta el riesgo de eventos adversos durante el tratamiento, pero tiene un perfil de seguridad razonable después de terminado. Para la práctica clínica sería aconsejable recopilar datos de los pacientes de manera sistemática en los registros clínicos independientes. Se requieren investigaciones futuras para proporcionar una mejor comprensión de los mecanismos de acción de la termoplastia bronquial, así como su efecto en diferentes fenotipos de asma o en pacientes con peor función pulmonar (19).

Futuras investigaciones

Aunque no existen datos de efectos adversos importantes de la termoplastia bronquial en un plazo de cinco años, se desconocen las consecuencias a largo plazo. Por tanto, se requieren estudios diseñados para determinar sus efectos sobre los resultados primarios relevantes, tales como las tasas de exacerbación, y sobre los efectos a largo plazo en la función pulmonar. También se necesitan estudios para entender con mayor claridad los fenotipos de los pacientes que responden mejor, los efectos en aquellos con asma grave (VEF_1 menor al 60% del valor predicho) o quienes se utilizan esteroides sistémicos, sus beneficios y seguridad a largo plazo. Estas investigaciones adicionales probablemente tengan un impacto considerable en las recomendaciones

futuras de la termoplastia bronquial. Adicionalmente, los mecanismos de acción y la selección óptima de los pacientes deben ser abordados en futuros estudios clínicos y científicos rigurosos.

Conclusiones

El uso actual de la termoplastia bronquial va dirigido a pacientes con asma grave no controlada, con dependencia a esteroides, exacerbaciones frecuentes, VEF₁ disminuido con pobre calidad de vida. El procedimiento debe ser realizado por un broncoscopista experimentado en conjunto con un equipo multidisciplinario especializado en asma. Los estudios clínicos han demostrado la mejoría de los síntomas, disminución de las exacerbaciones graves y disminución del uso de los internamientos hospitalarios. La experiencia clínica ha demostrado que la termoplastia bronquial es un procedimiento seguro y bien tolerado el cual ofrece muchos beneficios a pacientes con asma grave no controlada. Estos beneficios se mantienen por un período mínimo de por lo menos 5 años.

Bibliografía

1. FDA approves new device for adults with severe and persistent asthma. US Food and Drug Administration website. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm209909.htm>. April 27, 2010. [Acceso 10 Apr 2014].
2. Ebina M, Takahashi T, Chiba T, Motomiya M. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma: a 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:720–6.
3. Mayse ML, Laviolette M, Rubin AS. Clinical pearls for bronchial thermoplasty. *J Bronchol*. 2007; 14:115-23.
4. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Resp J*. 2004;24:659-63.
5. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:S28-38.
6. Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W. In vivo evaluation of the effectiveness of bronchial thermoplasty with computed tomography. *J Appl Physiol*. 2005;98:1603–6.
7. Dyrda P, Tazzeo T, DoHarris L, Nilius B, Roman HN, Lauzon AM, Aziz T, Lukic D, Janssen LJ. Acute response of airway muscle to extreme temperature includes disruption of actin-myosin interaction. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:213–22.
8. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:965–9.
9. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised December 2011. Disponible en: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?11=2&l2=1&intId=60>
10. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73.
11. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest*. 2005;127:1999–2006.
12. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Apr 1;185:709-14.
13. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1185–91.
14. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007;356:1327-37.
15. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:116-24.
16. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G; AIR2 Trial Study Group. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:65–70.
17. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1295-302.
18. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, et al. Research in Severe Asthma Trial Study Group. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:402–7.
19. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1295–302.
20. Torrego A, Sola I, Muñoz A. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.

Broncoscopia en trasplante pulmonar

Bronchoscopy in pulmonary transplantation

NELSON PAEZ ESPINEL, MD.

Resumen

El trasplante pulmonar como opción a varias patologías terminales ha permitido un aumento en la supervivencia de los pacientes que las padecen. La broncoscopia es un procedimiento de rutina realizado antes y después del trasplante que permite la detección temprana de procesos infecciosos, rechazo, bronquiolitis obliterante y alteraciones en la vía aérea como estenosis, dehiscencia de la anastomosis y granulomas. Además de ser un método diagnóstico en algunos casos permite el tratamiento de dichas complicaciones durante el procedimiento con el empleo de endoprótesis, dilatación con balón y suministro de antibióticos.

Palabras clave: trasplante pulmonar, broncoscopia, infección pulmonar, rechazo, complicaciones de la vía aérea.

Abstract

Lung transplantation as an option in various terminal conditions has increased patient survival. Bronchoscopy is a routine procedure carried out before and after transplantation. It allows for early detection of infectious processes, rejection, bronchiolitis obliterans, and alterations of the airway such as stenosis, anastomotic dehiscence, and granulomas. Besides being a diagnostic method, it sometimes allows for treating such complications during the procedure by way of endoprosthesis, balloon dilatation, and administration of antibiotics.

Keywords: lung transplantation, bronchoscopy, lung infection, rejection, airway complications.

El trasplante pulmonar es la alternativa actual para el tratamiento de algunas enfermedades pulmonares irreversibles (1). En los últimos diez años hay un aumento de la supervivencia global, tanto a corto como a largo plazo, si bien los pacientes deben someterse a los riesgos derivados del procedimiento quirúrgico, a las consecuencias de la manipulación de la vía aérea, a los cambios del pulmón trasplantado, así como a aquellos derivados del tratamiento inmunosupresor (2).

La broncoscopia es un procedimiento de rutina tanto en el donante como en el receptor. En el primero se usa para excluir infección y en el segundo para detectar alteraciones de la anastomosis bronquial, para seguimiento del estado del injerto, así como para el diagnóstico de rechazo e infecciones. Es bien tolerada y su tasa de complicaciones no es mayor a la población general (3). Es, además, útil para detectar rechazo agudo, al igual que bronquiolitis linfocítica y obliterante como marcador de rechazo crónico (4).

Especialista en medicina interna y neumología. JEFE DEL ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN. Fundación Neumológica Colombiana.

Correspondencia: Nelson Paez Espinel, correo electrónico: npaez@neumologica.org
Recibido: 28/10/14, Aceptado: 10/12/14.

Puede indicarse en forma periódica (broncoscopia de vigilancia) o ante cambios clínicos, para toma de biopsias transbronquiales y lavado broncoalveolar. La periodicidad de realización es variable y depende de cada centro. Mediante comunicaciones personales con médicos del programa de trasplante de Medellín, Canadá, Chile y nuestro centro, se determinó que luego de trasplante los pacientes son programados para broncoscopia en promedio tres a ocho veces en los primeros doce meses, y luego cada año o en caso de cambios clínicos. La variabilidad en el número de procedimientos en cada grupo corresponde al acuerdo en que las broncoscopias de vigilancia aportan información valiosa para el ajuste de la inmunosupresión y la detección de infecciones y complicaciones, en contraposición con los riesgos inherentes a la realización del procedimiento, o a no encontrar diferencia en la supervivencia de pacientes trasplantados si son sometidos a broncoscopia por un protocolo de vigilancia o por indicación clínica y a la experiencia acumulada que ha modificado el número total de broncoscopias a través del tiempo (5, 6).

Lavado broncoalveolar

Se realiza con técnica convencional remitiendo muestras para estudio citológico y de microbiología para coloraciones y cultivos.

La presencia de neutrofilia por encima del 20% puede indicar rechazo crónico y se relaciona con desarrollo de bronquiolitis obliterante en algunos pacientes (7).

Muchos estudios han medido en lavado broncoalveolar, como marcadores de rechazo y de bronquiolitis obliterante, la elevación de los niveles de interleucina 8,15 y 17, interferón gamma, linfocitos TCD8 y algunas metaloproteinasas. La activación de linfocitos TCD4 y células asesinas naturales, puede deberse a rechazo agudo y crónico. Sin embargo, estos resultados son preliminares, no están validados y aun no pueden utilizarse en la práctica diaria ni reemplazan la biopsia transbronquial (8).

Biopsia transbronquial

Sigue siendo el estándar de oro en el diagnóstico de rechazo en trasplante pulmonar. No tiene ninguna modificación en la técnica de aplicación ni en el procesamiento. La evaluación sistemática del espécimen a cargo de patólogos con experiencia en este tipo de análisis, es primordial para lograr resultados concluyentes y evitar grandes variabilidades en la interpretación de las mismas (9, 10).

Cepillado bronquial

No está indicado en la actualidad como procedimiento rutinario en pacientes con trasplante pulmonar, excepto en alteraciones de la mucosa sugestivas de neoplasia o infección.

Algunos estudios han explorado la utilidad de estudio con chip de ADN de células bronquiales obtenidas por cepillado bronquial en búsqueda de diferencia en los perfiles genéticos de pacientes con y sin bronquiolitis obliterante (11).

Así mismo, se ha propuesto que existan perfiles de citoquinas inflamatorias de las células T intraepiteliales bronquiales, que pueden ser más relevantes que la sangre periférica o las células del lavado broncoalveolar para evaluar el estado inmunológico del injerto (12).

Complicaciones de la vía aérea

Ocurre hasta en 20 pacientes de cada cien trasplantes. Se estima una mortalidad que no supera el 5%, sin un impacto mayor en la supervivencia global comparable a la de los trasplantados sin estas complicaciones (13). Se dividen según el tiempo de aparición en agudas o crónicas, según se presenten antes o después de tres meses (tabla 1).

Las anastomosis del bronquio es especialmente susceptible a la isquemia ya que solo recibe irrigación retrógrada de la arteria pulmonar las primeras ocho semanas, tiempo necesario para generar circulación colateral de la irrigación bronquial (14). Además, por estar comunicada con el exterior, tiene riesgo de colonización e infección.

Tabla 1. Complicaciones de la vía aérea después de trasplante pulmonar.

Estenosis	<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis de la anastomosis bronquial • Estenosis segmentaria no anastomótica • Síndrome del bronquio intermediario evanescente
Necrosis / dehiscencia	<ul style="list-style-type: none"> • Grado I: sin necrosis • Grado II: necrosis de mucosa no de pared • Necrosis de pared menor a 2 cm de anastomosis • Necrosis de pared mayor a 2 cm de anastomosis
Granulomas	<ul style="list-style-type: none"> • Menor que 50% de la luz • Mayor que 50% de la luz
Malacia	<ul style="list-style-type: none"> • Difusa • De la anastomosis
Fístula	<ul style="list-style-type: none"> • Bronco pleural • Bronco mediastinal • Broco vascular
Infección	<ul style="list-style-type: none"> • Anastomótica • No anastomótica

Se han identificado varios factores de riesgo para las complicaciones de la vía aérea: tiempo de isquemia de órgano, técnica y anastomosis quirúrgica, infecciones postquirúrgicas tempranas, tiempo de ventilación mecánica del donante, disfunción primaria grave del injerto y desproporción de la altura donante-receptor (15). El uso de sirolimus se ha asociado con incidencia alta de complicaciones de la vía aérea y por tanto, no debe usarse antes de la cicatrización completa de la anastomosis.

Estenosis de la vía aérea

Es la complicación más común luego de trasplante pulmonar y ocurre habitualmente en el primer semestre consecutivo a éste (16).

Habitualmente se detecta durante las broncoscopias de vigilancia o por síntomas (disnea, neumonía o falla respiratoria). En más del 95% de los casos ocurre en la anastomosis aunque se ha descrito distal a la misma (17); el sitio más frecuente es el bronquio intermediario, y puede desaparecer

por completo (síndrome del bronquio intermediario evanescente) (18).

Aunque la radiografía del tórax y la tomografía axial computarizada pueden mostrar hallazgos compatibles, la evaluación broncoscópica es el estándar de referencia y deberá practicarse siempre previo a decidir el tratamiento (19), que como en otras lesiones de la vía aérea debe ser multimodal e incluir dilatación con balón, resección con láser o argón plasma e implante de endoprótesis para las cuales se tendrán las mismas consideraciones que en estenosis de la vía aérea de pacientes no trasplantados. Para tal fin se prefieren endoprótesis de silicona o metálicas recubiertas (20).

Dehiscencia de anastomosis

Es una complicación rara (1%) cuya mortalidad es alta (21). La detección precoz se hace mediante broncoscopia, ya que los hallazgos por imagen, relacionados con la fuga de aire, casi siempre son tardíos. Debe sospecharse en pacientes con

neumotórax persistente, neumomediastino o enfisema subcutáneo entre otros. Con menor frecuencia en la tomografía pueden verse colecciones líquidas o hidroaéreas en la pared del bronquio.

Los defectos pequeños (menores de 4 mm) tienen mejor pronóstico de recuperación.

Las intervenciones utilizadas incluyen endoprótesis recubiertas, drenajes torácicos para mantener la expansión pulmonar y antimicrobianos profilácticos.

Las complicaciones incluyen infecciones severas, necesidad de reintervención y neumonectomía.

Granulomas

Se espera que aparezca algo de tejido de granulación en la anastomosis pero en escasa cantidad. La proliferación de tejido con obstrucciones de más del 50%, se presentará como dificultad respiratoria, neumonía y atelectasia. Hay condiciones que pueden aumentar la granulación como la infección por *Aspergillus spp.*

El tratamiento incluye desbridamiento cauterización, mitomicina local y braquiterapia, en algunos casos. Es factible la recurrencia (22).

Infección

Es una complicación y un factor de riesgo para estenosis o granulomas. Las infecciones respiratorias bacterianas de la población general, pueden afectar a estos pacientes con severidad variable y compromiso de todo el árbol bronquial o del área

de la anastomosis. La infección más frecuente relacionada con el estado de inmunosupresión de estos pacientes, es producida por *Aspergillus spp* y casi nunca se torna invasiva. Puede controlarse con antifúngicos y en ocasiones requiere desbridamiento del tejido necrótico bronquial (23).

En conclusión, los pacientes con trasplante pulmonar requieren estudios broncoscópicos para verificar su evolución, ante cambios clínicos y para tratamiento de las diferentes complicaciones. Con base en la publicación de Fernández Bussy y colaboradores en el 2011 (24), puede resumirse así el tratamiento de las complicaciones:

- Las estenosis bronquiales se tratan inicialmente con dilataciones con balón. Generalmente, son varias sesiones y posteriormente se implanta endoprótesis de silicona o híbridas idealmente luego de la octava semana.
- Los granulomas y el tejido de granulación se trata con terapia térmica con electrocauterio, argón plasma o láser.
- Las dehiscencias menores de 4 mm pueden tratarse con endoprótesis con control cercano y de común acuerdo con cirugía de tórax.
- La broncomalacia severa muy sintomática, debe tratarse con ventilación mecánica no invasiva con presión positiva y, en casos selectos, con endoprótesis.

Bibliografía

1. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F. International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report—2014. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(10):1009-24.
2. Laporta Hernández R, Lázaro Carrasco MT, Varela de Ugarte A, Ussetti Gil P. Long-term follow-up of the lung transplant patient. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(2):67-72.
3. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures. *Chest.* 1992;102:1049-54.

Tabla 2. Indicaciones de broncoscopia en trasplante pulmonar

1.	Evaluación del pulmón del donante
2.	Broncoscopia de vigilancia periódica
3.	Broncoscopia por indicación clínica
a.	Rechazo
b.	Infección
4.	Complicaciones de la vía aérea

4. Sandrini A, Glanville AR. The controversial role of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(5):494-8.
5. Valentine VG, Gupta MR, Weill D, Lombard GA, LaPlace SG, Seoane L. Single-institution study evaluating the utility of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(1):14-20.
6. Glanville AR. The role of surveillance bronchoscopy post-lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(3):414-20.
7. Neurohr C, Huppmann P, Samweber B, Leuschner S, Zimmermann G, Leuchte H. Munich Lung Transplant Group. Prognostic value of bronchoalveolar lavage neutrophilia in stable lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(5):468-74.
8. Snell GI, Boehler A, Glanville AR, McNeil K, Scott JP, Studer SM. Eleven years on: a clinical update of key areas of the 1996 lung allograft rejection working formulation. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(5):423-30.
9. Arcasoy SM, Berry G, Marboe CC, Tazelaar HD, Zamora MR, Wolters HJ, et al. Pathologic interpretation of transbronchial biopsy for acute rejection of lung allograft is highly variable. *Am J Transplant.* 2011;11:320-8.
10. Bhorade SM, Husain AN, Liao C, Li LC, Ahya VN, Baz MA, et al. Interobserver variability in grading transbronchial lung biopsy specimens after lung transplantation. *Chest.* 2013;143:1717-24.
11. Skawran B, Dierich M, Steinemann D, Hohlfeld J, Haverich A, Schlegelberger B. Bronchial epithelial cells as a new source for differential transcriptome analysis after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(4):715-21.
12. Hodge G, Hodge S, Reynolds PN, Holmes M. Compartmentalization of intracellular proinflammatory cytokines in bronchial intraepithelial T cells of stable lung transplant patients. *Clin Exp Immunol.* 2006;145(3):413-9.
13. Meyers BF, de la Morena M, Sweet SC, Trulock EP, Guthrie TJ, Mendeloff EN. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: a single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:1421-9.
14. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski GV, Feng J, Budev M. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:401-9.
15. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:703-10.
16. Krishnam MS, Suh RD, Tomasian A, Goldin JG, Lai C, Brown K. Postoperative complications of lung transplantation: radiologic findings along a time continuum. *Radiographics.* 2007;27:957-74.
17. Hasegawa T, Iacono AT, Orons PD, Yousem SS. Segmental nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1020-4.
18. Lari SM, Gonin F, Colchen A. The management of bronchus intermedius complications after lung transplantation: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:8-138.
19. Allah MF, Hussein SR, El-Asmar AB, Zoair HM, Mohamed GA, Metwaly AM. Role of virtual bronchoscopy in the evaluation of bronchial lesions. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36(1):94-9.
20. Folch E, Mehta AC. Airway interventions in the tracheobronchial tree. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:441-52.
21. Usuda K, Gildea T, Pandya C, Mehta AC. Bronchial dehiscence. *J Bronchol.* 2005;12:164-5.
22. Herrera JM, McNeil KD, Higgins RS, Coulten RA, Flower CD, Nashef SA. Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:989-3.
23. Bhaskaran A, Hosseini-Moghaddam SM, Rotstein C, Husain S. Mold infections in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(3):371-9.
24. Fernández-Bussy S, Majid A, Caviedes I, Akindipe O, Baz M, Jantz M. Treatment of airway complications following lung transplantation. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(3):128-33.

Broncoscopia intervencionista terapéutica en pediatría

Therapeutic interventional bronchoscopy in pediatrics

OSCAR BARÓN PUENTES, MD.

Resumen

Gracias al desarrollo de equipos adecuados para la realización de estudios broncoscópicos en niños este procedimiento se ha ido posicionando como un estudio común y esencial en el manejo de diversas patologías respiratorias en pediatría. La broncoscopia ha demostrado ser útil en la remoción de cuerpos extraños impactados, la aspiración guiada de tapones de moco y coágulos retenidos en los bronquios, la asistencia en intubaciones difíciles, en dilataciones de estenosis de tráquea o bronquios congénitas o adquiridas, en ablación de lesiones de la mucosa, aspiración transtraqueal con aguja fina de quistes y nódulos, lavado pulmonar ante sospecha de infección, cierre de fistulas broncopleurales y en diversas aplicaciones perioperatorias como intubaciones selectivas y cierre de fistulas traqueo-esofágicas. Es necesaria la creación de más centros especializados en Colombia que cuenten con tecnología de punta y personal capacitado para cambiar el pronóstico de muchos problemas respiratorios serios en la población pediátrica.

Palabras clave: broncoscopia pediátrica, estenosis de la vía aérea, cuerpo extraño, intubación difícil, neumología pediátrica.

Abstract

Thanks to the development of suitable equipment for bronchoscopic studies in children, this procedure has positioned itself as a common and essential test in the management of diverse respiratory diseases in pediatrics. Bronchoscopy has proved to be useful for removal of impacted foreign bodies, guided aspiration of plugged up mucus and blood clots in the bronchi, assistance in difficult intubation, dilatation of congenital or acquired tracheal or bronchial stenosis, resection of mucosal lesions, transtracheal needle aspiration of cysts and nodules, pulmonary lavage in cases of suspected infection, closure of bronchopleural fistulas, and various perioperative applications, such as selective intubation and closure of tracheoesophageal fistulas. In Colombia, it is necessary to create more specialized centers with leading-edge technology and proficient staff in order to change the prognosis of many serious respiratory problems in the pediatric population.

Keywords: pediatric bronchoscopy, airway stenosis, foreign body, difficult intubation, pediatric pulmonology.

Introducción

Desde 1980, año en que se dispuso de equipos adecuados para realizar estudios broncoscópicos en niños, la broncoscopia ha ido posicionándose como un elemento diagnóstico de primera línea, hasta ser considerada hoy como relevante y necesaria para el manejo de un grupo importante de enfermedades respiratorias del niño. Sin embargo, su aplicación en nuestro medio ha venido limitándose, en la mayoría de los casos, a la simple inspección del aparato respiratorio, con fines puramente diagnósticos.

^①Neumólogo Pediatra. Profesor Clínico Universidad de la Sabana, Universidad El Rosario. Coordinador Servicio de Broncoscopia Pediátrica, Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Oscar Barón Puentes. Correo electrónico: obaron@cardioinfantil.org
Recibido: 16/10/14, Aceptado: 10/12/14.

Se utiliza solo en un pequeño grupo de patologías poco comunes, mientras que apenas en algunos casos, más seleccionados, se complementa con la realización del lavado broncoalveolar como un método diagnóstico más específico con el que se busca encontrar la etiología de procesos generalmente inflamatorios e infecciosos que ocurren en el tracto respiratorio del menor.

En contraste con la realidad colombiana, en años recientes, en el mundo “desarrollado”, ha habido avances considerables en cuanto a técnicas y tecnología que permiten dar solución a múltiples patologías que antes no tenían tratamiento o para las que era necesario recurrir a procedimientos muy invasivos y traumáticos con resultados no siempre exitosos. Con estos avances hoy se pueden abordar y solucionar múltiples alteraciones y patologías de la vía aérea. Con su realización en sitios seleccionados y a cargo de personal médico debidamente entrenado, se obtienen resultados exitosos y altamente seguros para el paciente pediátrico.

¿Por qué puede ser necesario realizar broncoscopia intervencionista en niños?

En 1897, Kilian hizo una extracción de un fragmento de hueso de cerdo del bronquio de un paciente, utilizando un tubo rígido iluminado con una fuente de luz indirecta. Se considera que la historia de la broncoscopia intervencionista, se inició a partir de ese ya lejano momento. Desde entonces, los progresos han sido inexorables. Por ejemplo, el diseño de tubos endoscópicos más delgados desarrollados por Chevalier Jackson a principios del siglo 20, permitieron, por primera vez en la historia, efectuar procedimientos en niños. De más tarde data la aparición del fibrobronoscopio flexible ideado por Ikeda en Japón en 1967, y el desarrollo en 1980 de fibrobronoscopios pediátricos diseñados por Robert Wood, broncólogo estadounidense considerado el pionero en su uso en Pediatría y quien estableció las primeras indicaciones. Vale la pena relatar cómo el propio Wood cuenta que en su primera presentación sobre los hallazgos

endoscópicos realizados en niños, fue tildado de “voyerista médico” y de mala praxis profesional. Por fortuna esto ha sido superado y hoy la broncoscopia goza de gran prestigio, ganado por su innegable seguridad y eficacia. Todos estos avances han permitido, además, la aparición de una nueva subespecialidad pediátrica (broncoscopia pediátrica) que es aplicable tanto en la clínica diaria como en la investigación de enfermedades respiratorias. Es claro que con el advenimiento de equipos cada vez más perfectos en cuanto a iluminación, tamaño y resolución, además de la aparición de aparatos e instrumental adicionales, ha ido ganándose en precisión, seguridad y eficiencia.

Por supuesto, las indicaciones y los métodos de la broncoscopia pediátrica difieren de los de los adultos; en estos últimos predomina el cáncer, con una expectativa de vida corta, mientras que en los niños la patología congénita y las anomalías estructurales adquiridas, dominan el panorama. Aunque hay aún alguna limitación en cuanto a experiencia y equipos apropiados y se requieren aproximaciones multidisciplinarias, el procedimiento sigue superando el balance riesgo-beneficio en contraposición con abordajes quirúrgicos complejos y riesgosos, como la traqueostomía y el soporte ventilatorio prolongado o simplemente cuando solo se limita al manejo de soporte básico o expectante, con la única esperanza de que algún día haya mejoría producto del mero desarrollo natural del niño.

Obviamente, la broncoscopia intervencionista es terapéutica más que solo diagnóstica, y su objetivo primario es restaurar la permeabilidad o patencia de la vía aérea. Ha demostrado ser útil en la remoción de cuerpos extraños impactados, aspiración guiada de tapones de moco y coágulos retenidos en los bronquios, asistencia en intubaciones donde la exposición de la laringe es difícil o crítica, dilataciones de estenosis de tráquea o bronquios, ablación de lesiones en la mucosa con láser o argón plasma, aspiración transtraqueal con aguja fina de quistes y nódulos, lavado pulmonar

total, cierre endoscópico de fistulas broncopleurales, broncoscopia perioperatoria, como por ejemplo acompañamiento en cirugías complejas de tórax, intubaciones selectivas y cierre de fistulas traqueoesofágicas, entre otros, es decir su utilidad es amplia en cuanto a patologías y casi infinita en lo concerniente a posibilidades terapéuticas.

Condiciones necesarias para la realización de broncoscopia intervencionista

La justificación para la realización de broncoscopia depende, en principio, del interrogante que se desea resolver. Debe hacerse siempre bajo una estricta planeación con el equipo multidisciplinario que interviene en el procedimiento, es decir anesestesiólogos experimentados, instrumentadoras o auxiliares, ya que los riesgos de hacerla o no dependen de la información buscada, y en última instancia, debe pensarse que si la broncoscopia tiene el potencial de resolver la duda, entonces, los beneficios generalmente superarán los riesgos.

Ante la duda de algunos médicos que se preguntan si realmente existe broncoscopia terapéutica en niños, la respuesta es enfática, sí. Ya se mencionaron algunas indicaciones, pero ahora también existe la posibilidad de instilar de manera dirigida medicamentos como dornasa alfa para licuar tapones de moco, en especial en pacientes con fibrosis quística y otros tipos de bronquiectasias severas; además, se pueden implantar endoprótesis (stents) bronquiales y realizar terapia endobronquial con láser o terapia endobronquial con ayuda de imágenes tridimensionales.

En unidades neonatales y de cuidado intensivo donde el paciente permanece intubado, es más sencillo decidir si se hace el procedimiento, en cuyo caso puede estar indicada en un 44 a 90% de los pacientes. Se convierte incluso en una oportunidad para resolver situaciones específicas como atelectasias persistentes, extracción de tapones de moco o evaluación de la vía aérea antes de una extubación, o también para el estudio de infecciones oportunistas o nosocomiales.

En el caso del diagnóstico de las enfermedades intersticiales, si bien no hay aún un consenso unánime, se considera que la biopsia transbronquial, ante todo en las enfermedades difusas, puede ser un paso intermedio antes decidir realizar la biopsia abierta, que parece ser el estándar pero que no está exenta de riesgos, especialmente en este grupo de niños que están muy comprometidos desde el punto de vista clínico.

En la tabla 1 se enumeran las indicaciones más frecuentes de esta intervención:

Tabla 1. Indicaciones generales de la broncoscopia intervencionista (terapéutica) en Pediatría

• Lesiones estenóticas de la vía aérea
• Masas traqueales y bronquiales (mayoría benignas)
• Malformaciones congénitas (malacias, estenosis)
• Lesiones post-infecciosas o secuelas
• Aplicación de medicamentos
• Remoción de tapones o impactaciones mucoides
• Extracción de cuerpos extraños
• Intubaciones difíciles o selectivas

Manejo broncoscópico de las estenosis de la vía aérea en pediatría

Evaluación endoscópica

El primer paso para decidir la intervención es definir el calibre y grado de estrechez de la vía aérea, y para ello se han diseñado bujías elásticas de goma (Nelaton), las cuales sirven para medir el calibre y la longitud de la estenosis previo a la intervención. En algunos lugares se han usado como método definitivo para dilatar la vía aérea aplicando de manera secuencial bujías de calibre creciente hasta el diámetro final deseado con aplicación de mitomicina tópica al final para prevenir recurrencias. Esta técnica es efectiva pero no

exenta de riesgos (desgarros, ruptura bronquial, hemorragia), por lo cual muchos broncoscopistas no la recomiendan como procedimiento de rutina.

Reparación de estenosis

La siguiente es una guía general para la elección del método más adecuado:

- a. Lesiones mucosas de consistencia blanda: se tratan mejor con fotorresección (ej. lesiones en forma de anillo, granulomas, quistes mucoides y tumoraciones).
- b. Traqueobroncomalacias segmentarias, compresiones extrínsecas o lesiones por rotación o torsión del árbol bronquial: se pueden tratar mejor con stents, como alternativa a cirugía o traqueostomía.
- c. Lesiones rígidas fibrocartilaginosas: pueden dilatarse mediante broncoscopio rígido (ej. anillos cartilaginosos congénitos, estrecheces isquémicas y estenosis anastomóticas).
- d. Lesiones complejas: pueden requerir una combinación de las anteriores (ej. fotorresección de lesiones mucosas más aplicación de endoprótesis, o aplicación de endoprótesis del segmento colapsado inducido por dilatación endoscópica de una estenosis fija).

Técnicas

Dilatación neumática endoluminal

Es el método más usado para tratar las estenosis traqueobronquiales adquiridas y se debe usar antes que otros métodos más invasivos. Se basa en la aplicación de altas presiones usando un balón que es llenado con solución salina o agua. Se hace bajo control visual mediante una lente óptica que se pasa a través del broncoscopio, habiendo evaluado y localizado previamente el áreaestenótica a través de imágenes diagnósticas, sea por tomografía computarizada o por broncoscopia virtual. Es útil en estrecheces fibrocartilaginosas y en otras estrecheces.

Dilatación con tubos rígidos

Es un tratamiento prequirúrgico para anillos cartilaginosos completos mediante visión por fluoroscopia, pero infortunadamente, no es muy recomendable pues hay experiencia limitada en este tipo de procedimiento.

Fotorresección con láser

Puede usarse en múltiples tipos de lesiones, principalmente iatrogénicas, como estenosis subglóticas o granulomas supraostomales.

La principal indicación es la escisión de granulomas previo a la extubación. Otras son: eliminación de anillos completos, marsupialización de quistes traqueobronquiales y sellado de fistulas traqueosofágicas pequeñas. No se recomienda para tumores que obstruyen la luz, pues pueden empeorar, a excepción del carcinoma, que responde muy bien. En tuberculosis primaria con nódulos y gran compromiso endobronquial, se usa cuando la administración de quimioterapia y la corticoterapia no han funcionado. El tipo de láser ideal en niños es el Dye Laser pulsado, por ser más efectivo y seguro.

Endoprotesis (stents) traqueobronquiales

Son aparatos protésicos para mantener la integridad de estructuras tubulares huecas. En términos genéricos existen dos tipos de stents, los de silicona y los metálicos o coils. Ambos pueden ser insertados por vía broncoscópica. Se han usado para el manejo de traqueobroncomalacias, torsiones o compresiones de la vía aérea por cirugía cardiorálica, estenosis de anastomosis post-transplante y estenosis adquiridas o congénitas.

La traqueobroncomalacia en niños es la indicación más frecuente, aunque aún se usa la aortopexia.

Cuando la cirugía es técnicamente imposible o inviable, la colocación de stents es la mejor opción, aunque los estudios publicados todavía son escasos y arrojan resultados discordantes.

A continuación se describen los diferentes tipos de stents:

- a. Prótesis tipo Palmaz: aunque inicialmente fueron diseñados para usar en lesiones endovasculares, pronto se convirtieron en los primeros en ser aplicados en bronquios y tráquea. Son prótesis metálicas que vienen colapsadas; se montan en un catéter con balón y se insertan con broncoscopio rígido controlado con visión fluoroscópica. Una vez ubicado en el sitio estrecho, se expande con el balón hasta el diámetro deseado. Existen versiones en forma de Y para ubicar a nivel de la carina a fin de corregir lesiones de tráquea distal y bronquios fuentes para obtener así mejor posicionamiento y estabilidad.
- b. Stents autoexpandibles metálicos: hoy están disponibles en varios modelos, pero dadas las complicaciones reportadas no se usan habitualmente en niños. Los de nitinol (Ultraflex[®]) son hechos de titanio, tienen memoria específica y pueden ser usados en niños pues se expanden con la temperatura corporal hasta el diámetro deseado. Los stents metálicos, por su parte, dan buena estabilidad, disminuyen significativamente la limpieza mucociliar o la ventilación colateral, pero tienden a involucrarse en la mucosa; comúnmente desarrollan granulación y causan obstrucción y estenosis residual posterior a su remoción. También se han descrito erosiones de la pared bronquial, perforación vascular y migración a órganos circundantes. En particular al involucrar a la mucosa, los hacen difíciles de retirar y pueden provocar algunos desenlaces fatales, por lo cual se consideran permanentes, si bien son susceptibles de dilatarse a medida que el niño crece.
- c. Stents de silicona: son más biocompatibles que los metálicos. El stent Dumon[®] de silicona se inserta mediante un aplicador específico vía broncoscopio rígido. Están disponibles

para lactantes y niños, mediante un introductor pediátrico; sin embargo no permiten la ventilación colateral por tratarse de tubos sellados. No existen todavía en forma de Y para uso pediátrico. Los stents de silicona son fáciles de insertar y remover gracias a su buena biocompatibilidad; aun así causan alteración de la depuración mucociliar requiriendo aplicación diaria de aerosoles y de terapia respiratoria. Pueden desarrollarse tapones de moco y requerir nuevas broncoscopias. Tienen mayor tendencia a migrar que los metálicos, de ahí que se requiera vigilancia en centros especializados es caso de complicaciones.

Si bien no existe aún el stent ideal, se hacen intentos por desarrollar nuevos modelos, los cuales mezclan las ventajas de cada uno. Los de nitinol cubierto con poliuretano son mejor tolerados por el epitelio y de fácil remoción, no obstante pueden producir granulomas y reducir la depuración mucociliar.

Existe poca información sobre efectos a largo plazo; estos se dejan como elementos de segunda línea y restringidos a casos seleccionados cuando el manejo convencional ha fracasado. Se espera el desarrollo de stents con cubierta polimérica y materiales bioabsorbibles. Con la mejoría en la biocompatibilidad y estabilidad se podría ampliar su utilidad en la patología bronquial en niños.

Aplicación de medicamentos en la vía aérea

En varios estudios controlados se ha ensayado el uso de varios tipos de medicamentos en patologías específicas. El medicamento más usado es la dornasa alfa, recomendada para la resolución de atelectasias lobares resistentes al tratamiento médico en particular las producidas por tapones de mocos. La mayor experiencia se reporta en niños con fibrosis quística. En esta enfermedad la instilación de una dosis de dornasa alfa de 2,5 mg diluido en 10 mL de SSN, vía endoscópica, ha tenido una tasa alta de éxito. También hay

experiencias satisfactorias en atelectasias, en enfermedades obstructivas crónicas como displasia broncopulmonar, cuadriplejia y estatus asmático.

Otros medicamentos que se han usado en casos específicos son la bleomicina, para manejo de lesiones neoplásicas traqueales, la mitomicina para evitar proliferación tisular post-resección o dilatación de estenosis, el cidofovir para infiltración de papilomatosis traqueobronquial y el ácido tricloroacético para el cierre de fístulas traqueoesofágicas recidivantes. Está en estudio la aplicación de antibióticos tópicos en infecciones localizadas, entre otros.

Extracción de cuerpos extraños

Las características comportamentales propias de los niños, principalmente en los menores de 4 años, condicionan la aspiración de muchos tipos de cuerpos extraños a la vía aérea. Existen múltiples tipos de objetos que son aspirados por los niños y se pueden alojar en diferentes segmentos de la vía aérea; en particular se han encontrado restos alimentarios (principalmente semillas, maní o cacahuates), objetos metálicos, juguetes, fichas, puntas de lapicero, etc., los cuales se convierten en una fuente importante de morbilidad dada su capacidad de obstruir o dañar la vía aérea. En general, la remoción se lleva a cabo con broncoscopio rígido, ya que es el instrumento que permite un mejor manejo de la vía aérea y da la posibilidad de usar pinzas de tamaño y características más apropiadas para la extracción. La técnica varía según el operador pero siempre se necesita gran experticia para lograr éxito en la extracción con el mínimo daño a la vía aérea. En ocasiones se han logrado extracciones exitosas con fibrobronoscopios flexibles pero se requiere un equipo de calibre apropiado que permita el paso de instrumental necesario como pinzas, asas o canastillas mediante las cuales se pueden sacar pequeños cuerpos extraños bronquiales. En situaciones complejas se han realizado extracciones con técnicas combinadas en las que el fibrobroncoscopio sirve para el abordaje inicial y

la planeación del procedimiento seguido por extracción a través del instrumento rígido.

Aplicaciones potenciales y dirección futura

Es obvio esperar que muchos avances tecnológicos que han aparecido en adultos puedan ser aplicables en el niño en un futuro no muy lejano. La variada y severa patología respiratoria del adulto ha llevado a avances significativos en el estudio y manejo de estas lesiones, en especial las de carácter maligno, propio de la edad avanzada. Es así como se han desarrollado técnicas endoscópicas muy refinadas que permiten el estudio, incluso hasta un nivel histopatológico, de las lesiones que hay en la vía aérea.

La ecobroncografía (EBUS, su sigla en inglés, por endobronchial ultrasound) que mezcla la broncografía y la ecografía, permite el estudio de lesiones que están en contacto con la vía aérea (adenomegalias, tumores), que puedan ser biopsiadas desde el lado bronquial, al tiempo que se aprovecha la exactitud y precisión simultáneamente con una ecografía transbronquial que guía al broncoscopista en cuanto al punto exacto de toma de la muestra mediante aguja fina.

Esta técnica es hoy un estándar de diagnóstico en lesiones centrales y periféricas en adultos y ha permitido tomar decisiones terapéuticas sin recurrir a métodos más invasivos y riesgosos. Se piensa que en un futuro cercano, con el desarrollo de equipos adaptados al tamaño del niño, esta técnica podría ser utilizada en el estudio de lesiones mediastinales, tales como sospecha de adenomegalias tuberculosas o masas mediastinales como linfomas, etc.

Otra técnica muy utilizada hoy para la localización de lesiones premalignas en el adulto es la autofluorescencia, que aprovecha un principio físico que permite ubicar lesiones neoplásicas en fases iniciales. Mediante este método se puede decidir el tipo de intervención a realizar y adelantarse al avance de la enfermedad neoplásica.

Conclusiones y recomendaciones

Los avances tecnológicos, el mejor conocimiento de la patología de la vía aérea y el entrenamiento correcto de los especialistas en neumología pediátrica y en vía aérea, permitirán solucionar de manera eficaz y segura muchos problemas que afectan la vía aérea baja del niño. El trabajo coordinado entre neumólogos, anes- tesiólogos, intensivistas y cirujanos es indispen- sable para lograr resultados exitosos que le den funcionalidad y calidad de vida a un importan- te número de niños enfermos que requieren in- tervencionismo broncoscópico. De otro lado, la creación de centros especializados en Colombia, que cuenten con tecnología de punta y personal capacitado, son imperativas para cambiar el pa- radigma de que muchos problemas serios de la vía aérea pediátrica que no tienen solución. Se espera avanzar en ese sentido a fin de ofrecer más oportunidades de mejoría a los niños con enfer- medad respiratoria severa en el país.

Lecturas recomendadas

- Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2002;19:356.
- Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest*. 2003;123:1693.
- Mehta AC, Harris RJ, De Boer GE. Endoscopic management of benign airway stenosis. *Clin Chest Med*. 1995;16:401.
- Prakash UB. Advances in bronchoscopic procedures. *Chest*. 1999;116:1403.
- Cohen MD, Weber TR, Rao CC. Balloon dilation of tracheal and bronchial stenosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;142:477.
- Groff DB, Allen JK. Grüntzig balloon catheter dilation for acquired bronchial stenosis in an infant. *Ann Thorac Surg*. 1985;93:379.
- Fowler CL, Aaland MO, Harris FL. Dilatation of bronchial stenosis with Grüntzig balloon. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93:308.
- Carlin BW, Harrell II JH, Moser KM. The treatment of endobronchial stenosis using balloon catheter dilation. *Chest*. 1988;93:1148.
- Nakamura K, Terada N, Ohi M, Matsushita T, Kato N, Nakagawa T. Tuberculous bronchial stenosis: Treatment with balloon bronchoplasty. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157:1187.
- Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ, Huber RM. Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. *Chest*. 2001;120:43.
- Noppen M, Schlessler M, Meysman M, D'Haese J, Peche R, Vincken W. Bronchoscopic balloon dilatation in the combined management of postintubation stenosis of the trachea in adults. *Chest*. 1997;112:1136.
- Girard P, Baldeyron P, Lemoine G, Grunemald D. Left mainstem bronchial stenosis complicating bronchial artery embolization. *Chest*. 1990;97:1246.
- Ball JB, Delaney JC, Evans CC, Donnelly RJ, Hind CR. Endoscopic bougie and balloon dilatation of multiple bronchial stenoses: 10 year follow up. *Thorax*. 1991;46:933.
- Keller C, Frost A. Fiber optic bronchoplasty: Description of a simple adjunct technique for the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Chest*. 1992;102:995.
- Carré P, Rousseau H, Lombart L, Didier A, Dahan M, Fournial G, Léophonte P. Balloon dilatation and self-expanding metal wallstent insertion. For management of bronchostenosis following lung transplantation. The Toulouse Lung Transplantation Group. *Chest*. 1994;105:343.
- Fouty BW, Pomeranz M, Thigpen TP, Martin RJ. Dilatation of bronchial stenoses due to sarcoidosis using a flexible fiber optic bronchoscope. *Chest*. 1994;106:677.
- Ferretti G, Jouvan FB, Thony F, Pison C, Coulomb M. Benign noninflammatory bronchial stenosis: Treatment with balloon dilation. *Radiology*. 1995;196:831.
- Mayse ML, Greenheck J, Friedman M, Kovitz KL. Successful bronchoscopic balloon dilation of nonmalignant tracheobronchial obstruction without fluoroscopy. *Chest*. 2004;126:634.
- Vansteenkiste JF, Lacquet LM. Possibilities and indications for Nd-YAG laser and dilation therapy in the management of tracheal stenosis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1995;49:359.
- Brown SB, Hedlund GL, Glasier CM, Williams KD, Greenwood LH, Gilliland JD. Tracheobronchial stenosis in infants: successful balloon dilation therapy. *Radiology*. 1987;164:475.
- Wilson NJ. Bronchoscopic observations in tuberculous tracheobronchitis: Clinical and pathological correlation. *Dis Chest*. 1945;11:36.
- Bugher JC, Littig J, Culp J. Tuberculous tracheobronchitis: Its pathogenesis. *Am J Med Sci*. 1937;193:515.
- Auerbach O. Tuberculosis of the trachea and major bronchi. *Am Rev Tuberc*. 1949;60:604.
- Eloesser L. Bronchial stenosis in pulmonary tuberculosis with some notes on tuberculous stenosis of the trachea and the bronchioles. *Am Rev Tuberc*. 1934;30:123.

- Salkin D, Cadden AV, Edson RC. The natural history of tuberculous tracheobronchitis. *Am Rev Tuberc.* 1943;47:351.
- Judd AR. Tuberculous tracheobronchitis: A study of 500 consecutive cases. *J Thorac Surg.* 1947;16:512.
- Dumon JF. YAG Laser bronchoscopy. Praeger Publishers, New York, 1985. p. 117.
- Elkerbout SC, van Lingen RA, Gerriten J, Roorda RJ. Endoscopic balloon dilatation of acquired airway stenosis in newborn infants: A promising treatment. *Arch Dis Child.* 1993;68:37.
- Hebra A, Powell DD, Smith CD, Othersen Jr HB. Balloon tracheoplasty in children: Results of a 15 year experience. *J Pediatr Surg.* 1991;26:957.
- Sheski FD, Mathur PN. Long-term results of fiberoptic bronchoscopic balloon dilation in the management of benign tracheobronchial stenosis. *Chest.* 1998;114:796.
- Grillo HC, Mathisen DJ. Surgical management of tracheal stricture. *Surg Clin North Am.* 1988; 68:511.
- Iles, PB. Multiple bronchial stenoses: Treatment by mechanical dilatation. *Thorax.* 1981;36:784.
- Mehta AC, Lee FY, Cordasco EM, Kirby T, Eliachar I, De Boer G. Concentric tracheal and subglottic stenosis. *Chest.* 1993;104:674.
- Dumon JF, Rebound D, Garbe L, et al. Treatment of tracheobronchial lesions by laser photo resection. *Chest.* 1982;81:278.
- Mathur PN, Wolf KF, Busk MD, et al. A fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest.* 1996;110:718.

Traqueobroncopatía osteocondroplástica en un paciente con diagnóstico reciente de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Tracheobronchopathia osteochondroplastica in a patient with a recent HIV infection

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽¹⁾; ALEJANDRO GONZÁLEZ, MD.⁽²⁾; SEBASTIÁN CALLE, MD.⁽³⁾; LUZ F. SUA, MD., PHD.⁽⁴⁾

Resumen

La traqueobroncopatía osteocondroplástica es una condición rara de causa desconocida, caracterizada por la presencia de nódulos calcificados que se proyectan dentro del lumen del árbol traqueobronquial; es además, una causa de tos crónica. El diagnóstico se hace documentando las lesiones típicas en la broncoscopia. Es una enfermedad benigna que usualmente no requiere un tratamiento específico, pero en algunos casos puede causar obstrucción de la vía aérea que requiere tratamiento con resección endoscópica o quirúrgica. Se reporta el caso de un paciente con un diagnóstico reciente de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en quien se encontraron lesiones típicas de traqueobroncopatía osteocondroplástica durante el estudio de los síntomas respiratorios.

Palabras clave: traqueobroncopatía osteocondroplástica, broncoscopia.

Abstract

Osteochondroplastic tracheobronchopathy is a rare condition of unknown cause. It is characterized by the presence of calcified nodules that project into the lumen of the tracheobronchial tree; it is also a cause of chronic cough. Diagnosis is made by documenting its typical lesions via bronchoscopy. It is a benign condition that does not usually require specific treatment; however, in some cases it may cause obstruction of the airway, requiring endoscopic or surgical ablation. We report the case of a patient recently diagnosed with human immunodeficiency virus infection in whom the lesions typical of osteochondroplastic tracheobronchopathy were found during the investigation of respiratory symptoms.

Keywords: osteochondroplastic tracheobronchopathy, bronchoscopy.

Introducción

La traqueobroncopatía osteocondroplástica es una condición benigna poco común, de causa desconocida, caracterizada por la presencia de lesiones calcificadas sobre los arcos cartilagosos del árbol traqueobronquial, que se proyectan a la luz, causando un grado variable de obstrucción, respetando la pared membranosa posterior. Los síntomas más frecuentes de la son tos crónica y sibilancias; el diagnóstico se considera al encontrar las lesiones características en la broncoscopia.

Tiene un curso indolente, no requiere tratamiento específico, pero en algunos casos puede provocar obstrucción de la vía aérea y requerir manejo con resección endoscópica o quirúrgica. Se reporta el caso de un paciente

⁽¹⁾Medicina Interna, Neumología, Neumología Intervencionista. Fundación Valle del Lili, Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI, Cali-Colombia.

⁽²⁾Médico internista. Facultad de Medicina, Universidad ICESI, Cali-Colombia.

⁽³⁾Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad ICESI, Cali-Colombia.

⁽⁴⁾Anatomía Patológica y Patología Clínica, Patología Pulmonar, Ciencias Biomédicas, Fundación Valle del Lili, Profesora Clínica Asistente, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI, Cali-Colombia
Correspondencia: Liliana Fernández Trujillo, correo electrónico: lfernandez@fcvl.org.

Recibido: 26/10/14. Aceptado 10/12/14.

con diagnóstico reciente de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en quien en el estudio de síntomas respiratorios, se documentaron lesiones típicas de traqueobroncopatía osteocondroplástica que se confirmaron con el estudio histológico de las mismas.

Caso

Paciente de sexo masculino, de 61 años de edad, proveniente de zona rural, sin antecedentes patológicos de importancia, no fumador, quien consultó con un cuadro clínico de ocho meses de evolución consistente en tos con expectoración hemoptóica, diaforesis nocturna, fiebre de bajo grado, diarrea y pérdida de peso, además con antecedente epidemiológico importante de contacto estrecho con una familiar que falleció por tuberculosis multidrogorresistente. En el examen de ingreso se encontraron signos vitales normales, en la fosa supraclavicular derecha una adenomegalia no dolorosa de consistencia firme, murmullo vesicular sin ruidos sobregregados, corazón sin soplos, abdomen sin masas ni visceromegalias, extremidades sin edema y examen neurológico normal. En los exámenes de laboratorio tenía hemograma con leucopenia, sin anemia o trombocitopenia, proteína C reactiva de 0,2 mg/dl, pruebas para hepatitis virales negativas, VDRL y RPR no reactivas, prueba de ELISA y Western Blot confirmatorio, positivos para infección por VIH con un conteo de células CD4 en 267 (15%) y prueba de tuberculina PPD de 10 mm. Se realizó biopsia de la adenomegalia supraclavicular derecha y estudios endoscópicos gastrointestinales que reportaron en los estudios histológicos cambios inflamatorios inespecíficos.

Se realizó una tomografía de tórax que mostró adenomegalias paratraqueales derechas y en ambos hilos pulmonares con áreas calcificadas, sin lesiones parenquimatosas pulmonares ni pleurales. Se llevó a fibrobroncoscopia en donde se observaron lesiones mamelonadas difusas de consistencia dura recubiertas por mucosa de aspecto normal, que se extendían desde la tráquea proximal hasta los bronquios fuentes, y estaban ubicadas sobre los arcos cartilagosos respecto a la pared posterior

membranosa (figura 1). Se tomaron muestras de éstas y se realizó lavado broncoalveolar, para estudio microbiológico y citológico.

En vista de hallazgos se decidió realizar una tomografía tridimensional con reconstrucción de la vía aérea para el estudio de las lesiones (figura 1), donde se observaron mejor las irregularidades en las paredes de la tráquea y los bronquios fuentes, con múltiples lesiones la mayoría calcificadas, que protruían a la luz de la vía aérea, las de mayor tamaño ubicadas a la altura del manubrio esternal sin producir una estenosis significativa de la luz de la vía aérea (figura 1).

Las tinciones y los cultivos del lavado broncoalveolar fueron negativos para bacterias, hongos y *Micobacterium tuberculosis*, pero se aisló *Micobacterium gordonae*, que se consideró un germen no patógeno dada las condiciones clínicas y el conteo de células CD4 del paciente.

Se decidió iniciar manejo con terapia antirretroviral que incluyó abacavir, lamivudina y efavirenz y se inició isoniacida durante nueve meses para el manejo de la tuberculosis latente. El paciente continúa

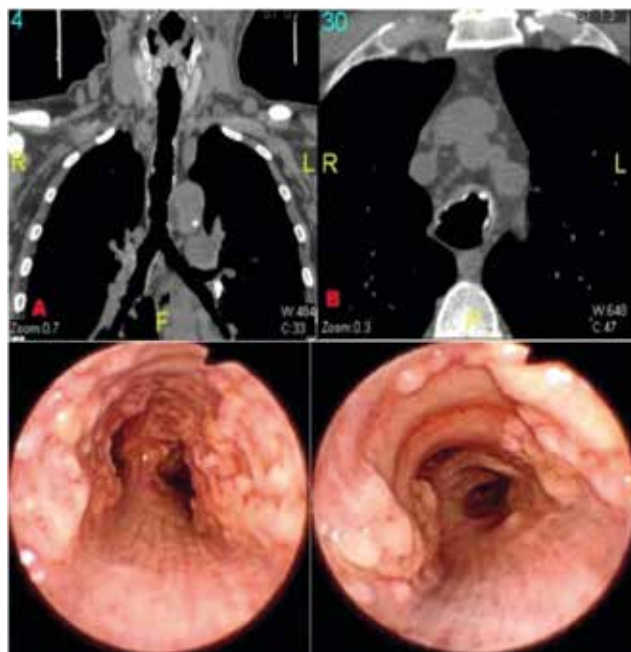


Figura 1. Aspecto escanográfico y broncoscópico de la traqueobroncopatía osteocondroplástica.

en evaluaciones periódicas ambulatorias, ha tenido buena adherencia al tratamiento farmacológico, ha ganado peso y no ha presentado nuevos episodios de expectoración hemoptoica aunque persiste con tos moderada intermitente.

Discusión

La traqueobroncopatía osteocondroplástica es una condición benigna poco común de causa desconocida, caracterizada por la presencia de lesiones nodulares sobre los cartílagos de tráquea y bronquios que se proyectan a la luz de la vía aérea, causando obstrucción variable de la misma. Fue descrita por primera vez en 1850 (1) por Wilks et al. como depósitos osificados sobre la laringe tráquea y bronquios. Se han postulado varias teorías acerca de su patogénesis, una es la de Virchow (2), quien sugiere que son encondromas que se calcifican llevando a la formación posterior de los nódulos. Por otro lado, Aschoff- Freiburg (3) sugiere que la osificación se inicia en el tejido conectivo; además algunos investigadores describen que la BMP-2 (del inglés *bone morphogenetic protein-2*) y el TGF-B1 (del inglés *transforming growth factor B1*) son posibles promotores de la formación de los nódulos submucosos.

La mayoría de los casos ocurre por encima de los 50 años, aunque se han descrito casos en población pediátrica. Pareciera existir una leve predisposición en el sexo masculino (4). La incidencia real es desconocida; muchos de los casos son diagnosticados en autopsias o como hallazgos incidentales en estudios radiológicos o broncoscópicos. Dentro de la literatura médica se han reportado alrededor de 400 casos. Se ha encontrado asociada a otras condiciones como asma, carcinoma mucoepidermoide, acromegalia y polimiositis. Este caso es el primero reportado en la literatura asociada a una infección por VIH. En la serie de casos más grande reportada, se ha aislado *Klebsiella ozaenae* (5) en 20% de los pacientes, germen responsable de la ozena, pero la relación con la traqueobroncopatía osteocondroplástica aún no es clara.

El curso de esta entidad es indolente. Sin embargo, cuando los pacientes se tornan sintomáticos, es variable; presentan disnea, estridor y hemoptisis, esta

última usualmente secundaria a la ulceración de los nódulos; es además una causa de tos crónica, la cual se desencadena por el flujo turbulento en la zona, aumento de la sensibilidad del reflejo tusígeno y anomalías en el aclaramiento mucociliar (6). Las infecciones respiratorias a repetición son frecuentes.

Dentro de las ayudas diagnósticas, los estudios de imágenes como la radiografía de tórax generalmente son normales aunque se pueden observar imágenes relacionadas con complicaciones como atelectasias, bronquiectasias o neumonías. Los estudios tomográficos pueden mostrar estrechez de la luz de la tráquea con lesiones nodulares que pueden estar o no calcificadas, aunque en estadios tempranos o leves también pueden ser normales (7). Las imágenes de reconstrucción tridimensional de la vía aérea son muy útiles en la evaluación e interpretación de los hallazgos, como en el caso expuesto.

La alteración en las pruebas de función pulmonar dependerá del grado de obstrucción; en casos avanzados se observan diferentes grados de obstrucción de la vía aérea central intra o extratorácica (10).

El diagnóstico se hace mediante broncoscopia. Se ha reportado este hallazgo en el 0,4% de todas las bronoscopias, en tanto que en pacientes en estudio de tos crónica la frecuencia puede alcanzar hasta un 8% (8, 9). Los hallazgos broncoscópicos muestran espículas irregulares de hueso y cartílago que se proyectan hacia la luz del árbol traqueobronquial ubicadas sobre los cartílagos en las paredes anterior y laterales, preservando la pared membranosa en la cual nunca aparecen lesiones. En situaciones en las cuales se encuentren lesiones en la pared membranosa se deben excluir otras causas como la amiloidosis endobronquial y otras entidades que forman parte del diagnóstico diferencial como policondritis, papilomatosis traqueal, enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la tuberculosis y la granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener), además de calcificación relacionada con la edad y tumores primarios de la vía aérea y los linfomas de presentación endobronquial. De ahí la importancia de realizar biopsias de las lesiones para contar con confirmación y caracterización histológica. Los segmentos más afectados son los dos tercios distales de

la tráquea y los bronquios principales; el compromiso laríngeo es raro pero se describe en la literatura.

Las biopsias son difíciles de tomar dadas las características óseas de las lesiones, por lo cual muchos autores consideran que solo es necesaria la visualización endoscópica para el diagnóstico. Los hallazgos histológicos revelan elementos cartilagosos en la submucosa, metaplasia escamosa epitelial, calcificaciones e inclusive médula hematopoyética en las áreas osificadas, la cual se pudo identificar en este caso (figura 2).

Usualmente tiene buen pronóstico, aunque el trauma traqueal aumenta la tasa de progresión; algunos casos tienen un curso más agresivo que lleva a estenosis traqueal y muerte (11). Puede ser, además, una causa de intubación difícil (12).

No hay un manejo específico definitivo. En caso de síntomas se puede ofrecer manejo con humidificación de la vía aérea, mucolíticos y control de

procesos infecciosos. Los casos severos han sido tratados por vía endoscópica con broncoscopia flexible o rígida, para la remoción de los nódulos con diferentes técnicas como fórceps, láser, electrocoagulación, crioterapia, implante de *stent* entre otros; adicionalmente, algunos autores describen tratamientos con radioterapia para disminuir la progresión de la enfermedad o procedimientos quirúrgicos que incluyen resección traqueal o traqueostomía (13).

Bibliografía

1. Wilks S. Ossific deposits on larynx, trachea, and bronchi. *Trans Pathol Soc Lond.* 1857;8:88.
2. Virchow R. In: *Die krankhaften Geschwülste.* 1st. ed (Vol. 1). Berlin; Hirschwald, 1863. p. 442.
3. Aschoff-Freiburg L. Ueber tracheopathia osteoplastica. *Verh Dtsch Gesch Pathol.* 1910;14:125-7.
4. Vilkmán S, Keistinen T. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: report of a young man with severe disease and retrospective review of 18 cases. *Respiration.* 1995;62:151-4.
5. Leske V, Lazor R, Coetmeur D, Crestani B, Chatté G, Cordier JF. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a study of 41 patients. *Medicine.* 2001;80:378-90.
6. Chen AY, Donovan DT. Impaired ciliary clearance from tracheopathia osteoplastica of the upper respiratory tract. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(6): S102-4.
7. Restrepo S, Pandit M, Villamil MA, Rojas IC, Perez JM, Gascue A. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: helical CT findings in 4 cases. *J Thorac Imaging.* 2004;19:112-6.
8. Sen RP, Walsh TE. Fiberoptic bronchoscopy for refractory cough. *Chest.* 1991;99:33-5.
9. Decalmer S, Woodcock A, Greaves M, Howe M, Smith J. Airway abnormalities at flexible bronchoscopy in patients with chronic cough. *Eur Respir J.* 2007;30(6):1138-42.
10. Lundgren R, Stjernberg NL. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. A clinical bronchoscopic and spirometric study. *Chest.* 1981;80:706-9.
11. Molloy AR, McMahon JN. Rapid progression of tracheal stenosis associated with tracheopathia osteo-chondroplastica. *Intensive Care Med.* 1988;15:60-2.
12. Gurunathan U. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a rare cause of difficult intubation. *Br J Anaesth.* 2010;104(6):787-8. doi: 10.1093/bja/aeq107
13. Tibesar RJ, Edell ES. Tracheopathia osteoplastica: effective long-term management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:303-4.

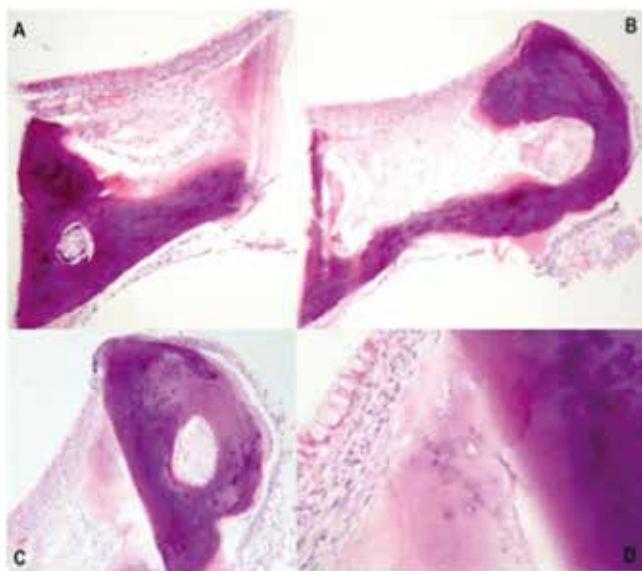


Figura 2. A. B. C. Epitelio respiratorio con nódulos óseos submucosos y formación de tejido hematopoyético; tinción H&E. D. Epitelio respiratorio ciliado, célula global y área de transición entre tejido óseo y cartilaginoso; tinción H&E.

Antracofibrosis

Anthracofibrosis

JOSÉ E. MIER OSEJO⁽¹⁾; CLAUDIA LUCÍA MIER IÑIGUEZ⁽²⁾

Resumen

La antracofibrosis es una estenosis bronquial debida a fibrosis de la mucosa que presenta un pigmento antracótico. Se da por la exposición a humos de combustión de biomasa (leña, carbón vegetal, estiércol, residuos de cosecha), originaria de zonas rurales de países en desarrollo.

Palabras clave: fibrosis pulmonar, estenosis bronquial, combustión de biomasa.

Abstract

The anthracofibrosis is a bronchial stenosis due to fibrosis of the mucosa which has a anthracotic pigment. Is given by exposure to fumes from combustion of biomass (wood, charcoal, dung, crop residues). Originally from rural areas in developing countries.

Keywords: pulmonary fibrosis, bronchial stenosis, biomass combustion.

Introducción

Las imágenes endoscópicas de la antracosis son características y se dividen en grados: leve, moderada, severa con coloración gris oscuro.

La antracofibrosis o antracoestenosis, se define como una estenosis bronquial debido a una fibrosis mucosa de pigmento antracótico (1-5). Es, además, una entidad frecuente en mujeres no fumadoras de edad avanzada en áreas rurales de América latina y Asia (especialmente Oriente Medio y Extremo Oriente). La relación se da con la exposición a la inhalación de humos de biomasa (leña, carbón vegetal, estiércol, residuos de cosecha), que se utilizan como biocombustibles para cocción de alimentos. Desde el punto de vista radiológico, se observa engrosamiento de la mucosa bronquial que la estenosa o estrecha, causando atelectasia, y adenopatías. Habitualmente afecta a los bronquios lobulares o segmentarios en número variable, respetando la tráquea y los bronquios principales.

Caso

Paciente de 78 año de edad, originaria y residente en el corregimiento de Palizada municipio de Tangua, Nariño, con tos, expectoración negra, sibilancias y disnea grado II.

Relató exposición al humo de leña, de 520 h/año. Al examen físico con estertores squarks o crujientes. Los resultado de la radiografía de tórax se evidencian en la figura 1.

⁽¹⁾Neumólogo Unidad Médica el Bosque, Clínica Fátima, Clínica Proinsalud, Pasto, Colombia.

⁽²⁾ Residente de Neumología Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil.

Correspondencia: José Mier Osejo. Correo electrónico: Jemocg@gmail.com

Recibido: 13/11/14, Aceptado: 10/12/14.

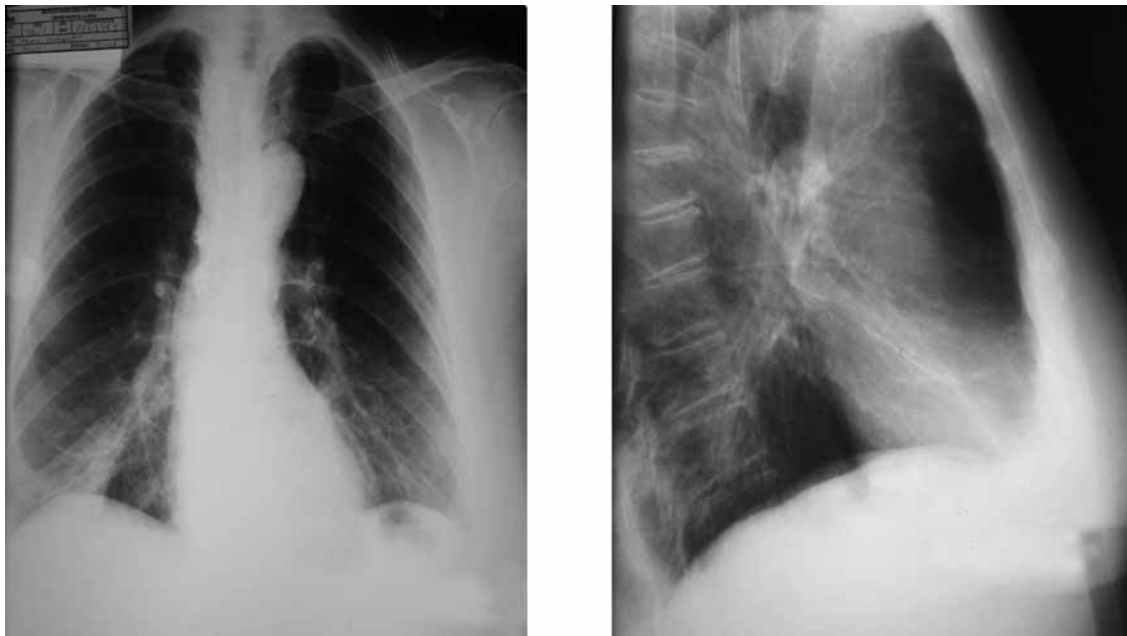


Figura 1. Radiología simple de tórax (proyección posteroanterior) que muestra atelectasia en el lóbulo medio e inferior derecho.

Se ordenó espirometría, que mostró patrón de alteración ventilatoria obstructiva severa, respuesta marcada al broncodilatador (figura 2).

La broncoscopia confirmó antracosis severa con coloración negra violácea que obstruía los bronquios en un 80% (figura 3).

Discusión

La antracofibrosis se caracteriza por una pigmentación negra violácea de la mucosa bronquial por depósito antracótico (6-13), inflamación y fibrosis que distorsiona y estrecha el bronquio.

Se cree que la pigmentación se debe a la comunicación de los ganglios linfáticos con la pared bronquial. La pigmentación antracótica de las personas expuestas a humos de biomasa, leña o carbón, posee partículas de antracita que le imprimen la coloración negra. El mecanismo patológico es la exposición a humos de combustión incompleta de biocombustibles (8), en lugares poco ventilados. En las zonas rurales de países en desarrollo donde los combustibles de biomasa como leña para cocinar o residuos de madera, estiércol y residuos de cosecha son factores que

FUNCION	PRED	PRE-BD	POST-BD
FVC	2.50	0.53 21	0.75 43
FEV.5	1.78	0.28 16	0.39 39
FEV1	2.01	0.42 21	0.58 38
FEV1NT		18.2	25.2 39
FEV1NG	80.2	79.2 99	77.3 -1
MMEF	2.67	0.34 13	0.47 38
E T1EM		1.97	1.88 -3
V EXT		0.01	0.02 100
FIVC		1.58	1.07 -31
PEF	7.16	1.34 19	1.42 6
MEF75%	6.56	0.57 9	0.63 46
MEF50%	3.34	0.36 11	0.49 33
MEF25%	1.14	0.23 20	0.34 43
P1F	3.47	1.57 45	2.17 38

01/19/2011
 INTERPRETACION < DIAG >
 OBSTRUCTIVO

Figura 2. Espirometría Patrón de alteración ventilatoria obstructiva severa, respuesta marcada al broncodilatador.

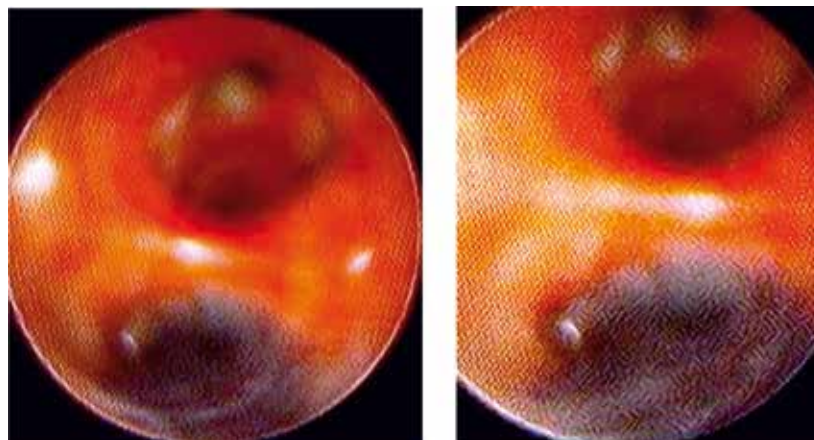


Figura 3. Broncoscopia: Antracosis severa con coloración negra violácea que obstruye los bronquios en un 80%.

producen una combustión incompleta que genera partículas respirables, monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, hidrocarburos orgánicos y otros compuestos tóxicos, en cuyos casos, las mujeres, quienes son las responsables de la cocina, son las más expuestas (9).

Conclusión

La antracosis debe tenerse en cuenta en casos de expectoración negra, atelectasias persistentes como diagnóstico en pacientes de áreas de mayor exposición a biocombustibles, en los climas fríos y cocinas cerradas, especialmente en mujeres de edad avanzada sin exposición tabáquica (10-12).

Bibliografía

1. Bekci TT, Maden E, Emre L. Bronchial anthracofibrosis case with endobronchial tuberculosis. *Int J Med Sci.* 2011;8:84-7.
2. Lee JI, Ahn HJ. General anesthesia in a patient with known bronchial anthracofibrosis: A case report. *Korean J Anesthesiol.* 2010; 58:307-10.
3. Wynn GJ, Turkington PM, O'Driscoll BR. Anthracofibrosis, bronchial stenosis with overlying anthracotic mucosa: Possibly a new occupational lung disorder: a series of seven cases from one UK hospital. *Chest.* 2008;134:1069-73.
4. Abraham GC. Atelectasis of the right middle lobe resulting from perforation of tuberculous lymph nodes into bronchi in adults. *Ann Intern Med.* 1951;35:820-35.
5. Chung MP, Kyung SL, Han J. Bronchial stenosis due to anthracofibrosis. *Chest.* 1998;113:344-50.
6. Mirsadraee M, Saeedi P. Anthracosis of lung: Evaluation of potential underlying causes. *J Bronchology.* 2005;12:84-7.
7. Amoli K. Anthracotic airways disease: Report of 102 cases. *Tanaffos.* 2009;8:14-22.
8. Jaakkola MS, Jaakkola JK. Biomass fuels and health. The gap between global relevance and research activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:851-2.
9. World Resources Institute, UNEP, UNDP, World Bank. 1998-99 World Resources: A Guide to Global Environment. Oxford, UK: Oxford University Press; 1998.
10. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: A major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ.* 2000;78:1078-92.
11. Smith KR. Indoor air pollution in developing countries: Recommendations for research. *Indoor Air.* 2002;12:198-207.
12. Gómez-Seco J, Pérez-Boal I, Guerrero-González J, Sáez-Noguero F, Fernández-Navamuel I, Rodríguez-Nieto M. Antracofibrosis o antracoestenosis. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(4):133-6. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.07.006
13. Baena J. Manual de broncoscopia práctica. Bogotá: Universidad El Bosque; 2005.

Termoplastia bronquial en el tratamiento del asma severa

Bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma

ISABEL PALACIOS-ORTEGA, MD¹. ADNAN MAJID MD., FCCP²

¹Internista, Neumóloga Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Neumóloga intervencionista, Centro Médico Imbanaco. Cali, Colombia.

²Director, Section of Interventional Pulmonology. Beth Israel Deaconess Medical Center. Associate Professor of Medicine. Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

Correspondencia: Isabel Palacios. Correo electrónico: isabel.palacios@imbanaco.com.co
Recibido: 26/10/14, Aceptado: 10/12/14.

La termoplastia bronquial es un procedimiento endoscópico innovador, que se usa para el tratamiento de pacientes con asma severa refractaria (1, 2).

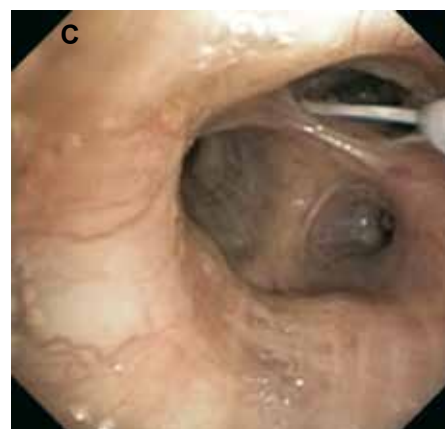
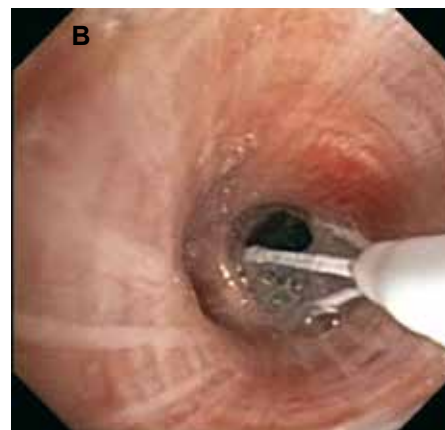
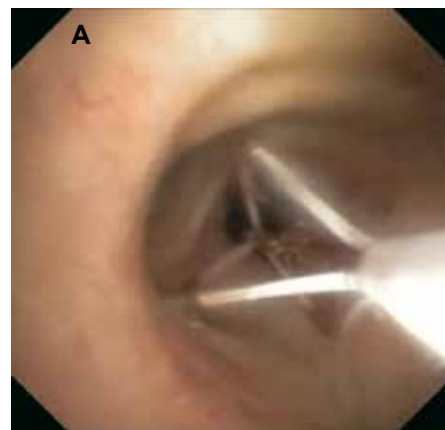
Se trata de la reducción del músculo liso bronquial mediante la aplicación de energía por radiofrecuencia, hasta 18 W, a través de un catéter introducido por el broncoscopio, que tendrá contacto con la pared bronquial (1, 2).

El catéter tiene un diámetro mínimo de 3 mm, con el cual se logra incidir en la vía aérea desde los 3 mm, hasta los 10 mm con la máxima apertura del mismo, deslizándolo y abriéndolo de distal a proximal cada 5 mm con el objetivo de no afectar sectores ya tratados (1, 2).

A la fecha, en América Latina se han reportado casos en Chile (3) y Brasil (4).

Se presentan las imágenes de un paciente de 54 años de edad, con asma severa refractaria, quien ha finalizado las tres sesiones de termoplastia requeridas. Se muestran imágenes de la broncoscopia terapéutica, con apertura del catéter de termoplastia haciendo contacto con la pared bronquial.

La imagen A corresponde a la primera sesión en la que se trató el lóbulo inferior derecho. La B es la



segunda sesión de tratamiento en la que se intervino el lóbulo inferior izquierdo. La C, constituye la tercera sesión, en la que se trataron los lóbulos superiores. La imagen muestra el segmento apical del lóbulo superior derecho.

Bibliografía

1. Ajay S, Castro M, Chen A. Bronchial thermoplasty: a novel therapy for severe asthma. *Clin Chest Med.* 2013;34:437-44.
2. Dombret MC, Alagha K, Philippe Boulet L, Yves Brillet P, Joos G, Laviolette M, et al. Bronchial thermoplasty: a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults. *Eur Respir Rev.* 2014;23:510-8.
3. Fernández-Bussy S, Labarca G, Caviedes I, Folch E, Majid A. Bronchial thermoplasty for severe asthma: Initial experience in Chile. *Arch Bronconeumol.* 2014.pii:S0300-2896(14)00352-4.
4. Rubin AS, Cardoso PF. Bronchial thermoplasty: report on the first endoscopic treatment for asthma in Latin America. *J Bras Pneumol.* 2008;34:59-62.

Neumonía en organización

Organizing pneumonia

LILIANA ARIAS ALVAREZ, MD.⁽¹⁾; OLGA MILENA GARCÍA MORALES, MD.⁽²⁾; FELIPE HURTADO, MD.⁽³⁾

⁽¹⁾Médica radióloga. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

⁽²⁾Médica internista. Fellow de neumología. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

⁽³⁾Médico general.

Correspondencia: Liliana Arias Alvarez, correo electrónico: liliarias75@hotmail.com. Recibido: 13/11/14, Aceptado: 10/12/14.

En su Glosario de Términos de Radiología Torácica, la Sociedad Fleischner (1) define este hallazgo como una entidad patológica y clínica bien definida. Previamente llamada bronquiolitis obliterante neumonía en organización, ahora se prefiere el término neumonía en organización, ya que este describe mejor las características esenciales de esta entidad y elimina la confusión con enfermedades de la vía aérea distal como la bronquiolitis constrictiva (2).

La neumonía en organización es una entidad clínica rara que afecta ambos sexos, de predominio en sujetos no fumadores (3). Se asocia con un modelo histopatológico de reparación pulmonar (4) descrita desde 1980 (5). Puede ser primaria, en cuyo caso se denomina neumonía criptogénica organizada, o secundaria a una lesión pulmonar como infecciones, toxicidad por medicamentos, patologías autoinmunes, entre otras (6). La forma criptogénica hace parte de la clasificación de neumonía intersticial idiopática (7) y la secundaria se relaciona con una variedad de enfermedades que inducen el síndrome clínico de neumonía organizada y muestran el modelo patológico característico (tabla 1).

Como se mencionó, el término neumonía en organización reemplazó a la denominación previa de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, dado que el patrón espirométrico que se aprecia en estos pacientes corresponde a restricción y a obstrucción como típicamente se presenta en los pacientes con bronquiolitis.

La neumonía criptogénica organizada típicamente se presenta como una enfermedad subaguda, con una media de duración de tres meses, con grados variables de tos y disnea.

El estudio desarrollado por Drakopanagiotakis (6) en 61 pacientes, mostró que el promedio de duración de los síntomas antes del diagnóstico fue de 96 ± 93 días, y que los síntomas más comunes fueron tos no productiva, fiebre, disnea y mialgias, y en menor medida artralgias y pérdida de peso; al examen físico estertores, cianosis y sibilancias fueron los hallazgos más representativos, mientras que el hipocratismo digital es raro. Las descripciones no han mostrado asociación con hemoptisis pero es importante tener presente que en las formas secundarias la presentación clínica estará determinada por la enfermedad de base (4).

Tabla 1. Causas reportadas de neumonía organizada secundaria.

Asociada con enfermedades del tejido conectivo	Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Síndrome de Sjögren Dermatomiositis y polimiositis Esclerosis sistémica
Asociada con enfermedad infecciosa	- Bacteriana: <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>M. pneumoniae</i> - Viral: Adenovirus, citomegalovirus, influenza y parainfluenza, VIH, herpes virus - Hongos: <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>P. jirovecii</i> - Neumonía aspirativa
Medicamentos	Más comunes: - Amiodarona, bleomicina, carbamazepina Menos comunes: - Doxorrubicina, nitrofurantoína, mesalazina, sirolimus.
Misceláneos	Enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, poliarteritis nodosa, malignidad hematológica, Reflujo gastroesofágico, síndrome de Sweet.

Ocasionalmente la entidad puede tener un curso agresivo con rápida progresión a falla ventilatoria y causar síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos; la espirometría, como se mencionó, muestra un patrón restrictivo leve, los gases arteriales muestran hipoxemia y la difusión puede tener compromiso ligero.

Los hallazgos imagenológicos están determinados por la presencia de consolidación del espacio aéreo, que es la característica cardinal de la neumonía organizada en la radiografía simple y la escanografía en el 90% de los casos (2, 8-10), fenómeno asociado a disminución de los volúmenes pulmonares (10) (figuras 1a, b y c). Usualmente, la consolidación en parches es de distribución subpleural, basal peribronquial y perilobular, y menos frecuentemente broncocéntrica, con o sin dilatación bronquial cilíndrica en las áreas de consolidación y en las zonas de broncograma aéreo.

La consolidación mixta predominantemente periférica o peribronquial, asociada con

bronquiectasias, son claves para el diagnóstico radiológico (10-12)

En la radiografía simple de tórax, la consolidación es bilateral, parcheada y asimétrica. Las opacidades pueden ser migratorias y estar asociadas a nódulos y opacidades lineales se representan el 10 al 40% de los casos, o a derrame pleural en el 5 al 35% de los pacientes, y que pueden ser uni o bilaterales.

Los hallazgos en la escanografía cambian sustancialmente en aquellos pacientes inmunosuprimidos, en quienes el patrón más común es el vidrio esmerilado y el menos frecuente el patrón de consolidación. Las razones de estas particularidades son inciertas. Una característica adicional de esta patología es la resolución de los nódulos tras el inicio del tratamiento.

Otras manifestaciones incluyen opacidades en vidrio esmerilado (60%)(8), patrón de árbol en gemación y opacidades nodulares. Aunque la mayoría de nódulos son de tejido blando, pared bien definida y diámetro menor a 10 mm; también pueden estar presentes nódulos grandes de márgenes

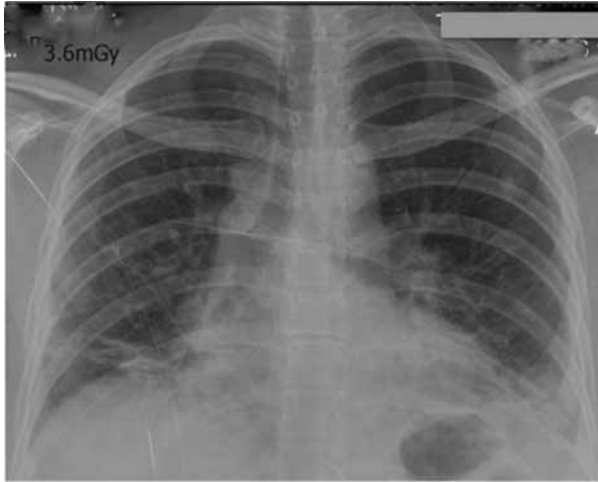
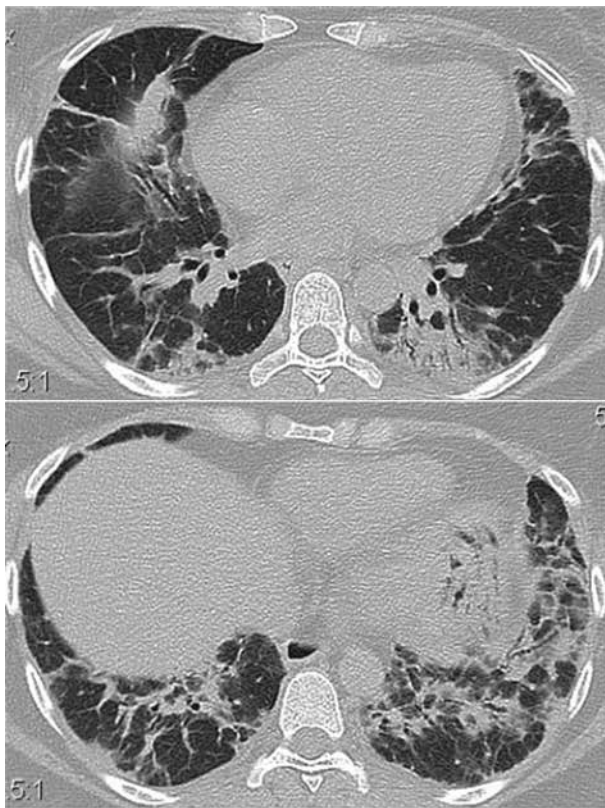


Figura 1a. NCO. Patrón clásico. Rx PA. Consolidación bibasal y disminución del tamaño pulmonar.



Figura 2a. PNO. Patrón reticular. Rx PA. Opacidades reticulares gruesas y vidrio esmerilado periférico.



Figuras 1b y 1c. NCO. Patrón clásico. TCAR de la misma paciente. Consolidación peribroncovascular y subpleural en lóbulo medio, llingula y lóbulos inferiores con bronquiectasias de tracción. Bx abierta confirmó diagnóstico y se inició manejo con esteroides con mejoría clínica.

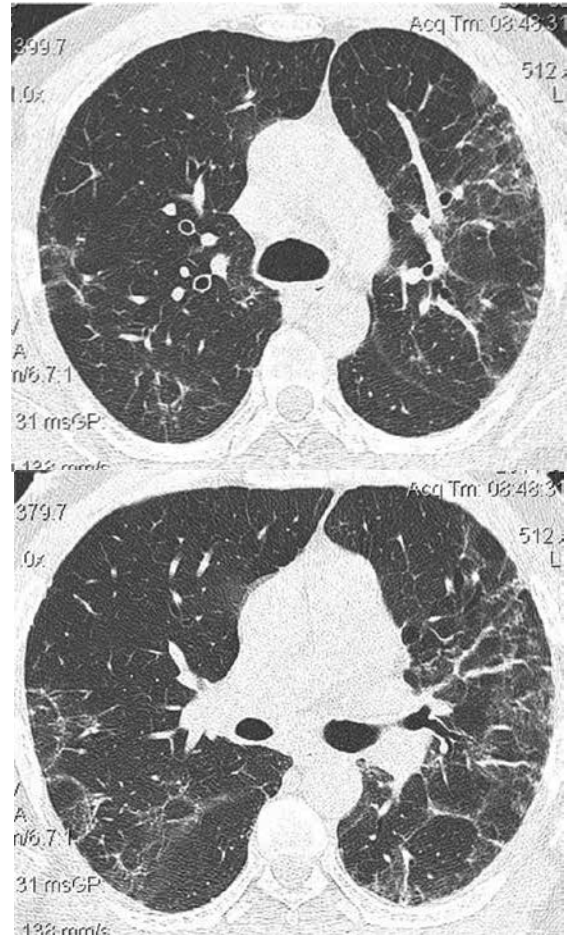


Figura 2b y 2c. TCAR. Bandas parenquimatosas irregulares y vidrio esmerilado subpleural con pérdida de volumen del pulmón izquierdo.

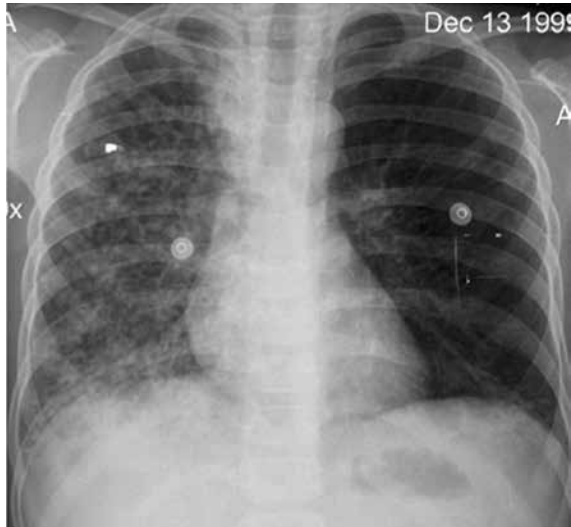


Figura 3a. PNO. Patrón nodular. Rx paciente de 11 años. Opacidades nodulares de contornos mal definidos en hemitórax derecho.

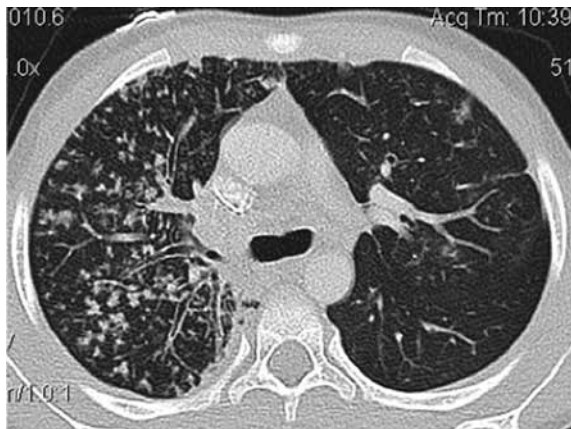


Figura 3b. PNO. TCAR. Engrosamiento de paredes bronquiales y árbol en gemación difuso en pulmón derecho. Biopsia abierta de pulmón confirmó patrón de neumonía de organización secundario a infección por *Citomegalovirus*.

mal definidas. Los nódulos demuestran el signo del “halo reverso”, el cual consiste en la presencia de un área de vidrio esmerilado rodeado por una consolidación periférica; y aunque este signo ha sido descrito en otras patologías como la granulomatosis de Wegener y la infección por el *Paracoccidioides brasiliensis*, es un signo altamente sugestivo de neumonía en organización (9-12).

De otra parte, puede haber pólipos intraluminales en los bronquiolos y una asociación leve con opacidades intersticiales con preservación relativa de la arquitectura pulmonar normal (10).

La progresión es mayor en aquellos con síntomas de larga duración y aquellos con opacidades lineales en la radiografía inicial.

El curso subagudo, asociado a síntomas sistémicos, y el patrón radiográfico de consolidación, ayudan a diferenciar la neumonía en organización de la fibrosis pulmonar idiopática.

La remisión clínica y radiológica espontánea es rara. El tratamiento estándar son los corticoides, los cuales usualmente producen mejoría clínica e imaginológica rápida. Pese a que la dosis no ha sido estandarizada, en la literatura se proponen diferentes esquemas: 0,75 a 1,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente por 4 a 6 semanas o 0,5 a 0,75 mg/kg/día. La dosis se disminuye de manera progresiva cada tres semanas hasta llegar a dosis de 10mg/día; esta última se deberá administrar por 6 a 12 meses según la evolución clínica e imaginológica del paciente. Adicionalmente, en el caso de las formas secundarias se tratará la patología de base o se retirará el medicamento.

Las tasas de recuperación con la terapia con esteroides están alrededor del 80% tras tres semanas de manejo, pero las recaídas son comunes; oscilan entre el 13 al 58%, se asocian con frecuencia al retiro o disminución de los esteroides y han sido reportadas tanto en las formas primarias como secundarias.

Bibliografía

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
2. Zhao F, Yan S-X, Wang G-F, Wang J, Lu P-X, Chen B, et al. CT features of focal organizing pneumonia: an analysis of consecutive histopathologically confirmed 45 cases. *Eur J Radiol*. 2014;83(1):73-8.
3. Robertson BJ, Hansell DM. Organizing pneumonia: a kaleidoscope of concepts and morphologies. *Eur Radiol*. 2011;21(11):2244-54.

4. Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. *Am J Med Sci*. 2008;335(1):34-9.
5. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette CH, Padovani B. Organizing pneumonia: What is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(9):771-7.
6. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. 2011;139(4):893-900.
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.
8. Kanne JP. Idiopathic interstitial pneumonias. *Semin Roentgenol*. 2010;45(1):8-21.
9. Strollo DC, Franks TJ, Galvin JR. The idiopathic Interstitial Pneumonias: Histology and Imaging. *Semin Roentgenol* [Internet] [Acceso 12 Nov 2014]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0037198X14000352>
10. Hobbs S, Lynch D. The idiopathic interstitial pneumonias: an update and review. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(1):105-20.
11. Lynch DA. High-resolution ct of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiol Clin North Am*. 2001;39(6):1153-70.
12. Dixon S, Benamore R. The idiopathic interstitial pneumonias: understanding key radiological features. *Clin Radiol*. 2010;65(10):823-31.

Neumonía organizada: fibroblastos intra-alveolares

Medicina de precisión

Organizing pneumonia: intra-alveolar fibroblasts

Precision medicine

Luz Fernanda Sua, MD, PhDc.⁽¹⁾; Liliana Fernández, MD.⁽²⁾; Mauricio Velázquez, MD.⁽³⁾

⁽¹⁾Especialista en Anatomía Patológica y Patología Clínica. Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio. Patología pulmonar. Ciencias Biomédicas. Grupo de investigación Biomédica en Tórax. Universidad ICESI. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

⁽²⁾Especialista en Medicina interna. Subespecialista en Neumología y Neumología intervencionista. Jefe del Servicio de Neumología. Grupo de Investigación Biomédica en Tórax. Universidad ICESI. Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

⁽³⁾Especialista en Cirugía General. Subespecialista en Cirugía de Tórax. Servicio de Cirugía de Tórax. Grupo de investigación Biomédica en Tórax. Universidad ICESI. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: Luz Fernanda Sua, correo electrónico: lfsua@fcvl.org

Recibido: 15/11/14, Aceptado: 10/12/14.

Introducción

La *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) en su consenso sobre la clasificación de las neumonías intersticiales de 2002 (1), define distintas entidades clinicopatológicas (tabla 1) con base en la clínica, imágenes radiológicas y criterios histológicos. En este artículo se hace énfasis en el manejo multidisciplinario para el diagnóstico de patologías pulmonares, que se traduce en medicina de precisión (2).

Definición

Entidad clínico-patológica caracterizada por nódulos polipoides de tejido de granulación suelto dentro de los espacios aéreos.

Etiología

Idiopática, infección (bacterias, hongos, virus y parásitos), medicamentos (amiodarona, bleomicina, busulfán, sales de oro, sulfasalazina, tacrolimus y cocaína), enfer-

medades del tejido conectivo (artritis reumatoide, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, polimialgia reumática), trasplante (pulmón, médula ósea, hígado), enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), desórdenes hematológicos (síndrome mielodisplásico, leucemia), desórdenes inmunológicos/inflamatorios (enfermedad de Behçet, inmunodeficiencia común variable) y radioterapia (3, 4).

Tipos de biopsias

- **Transbronquial:** En nuestra experiencia realizamos un mínimo de cinco y un máximo de diez fragmentos, en los cuales se deben observar fibroblastos intra-alveolares al menos en un foco, suficiente para el diagnóstico de la entidad dentro del contexto clínico radiológico (figura 1).
- **Cuña pulmonar:** Ha sido el espécimen de elección en entida-

Tabla 1. ATS/ERS clasificación de patrones histológicos y contraparte clinicopatológica

Patrón histológico	Diagnóstico clinicopatológico
Neumonía organizada	Neumonía organizada criptogénica



Figura 1. La biopsia transbronquial es útil para el diagnóstico histopatológico cuando es posible correlacionar el cuadro clínico y radiológico del paciente.

des en las que se requiere observar patrones histológicos complejos.

Lavado bronco-alveolar

Es útil para proporcionar información sobre diagnósticos diferenciales.

Descripción macroscópica

No existen cambios macroscópicos que permitan determinar un diagnóstico desde la pieza quirúrgica; usualmente el área del parénquima comprometido suele ser de color pardo claro, con cambio en la densidad del tejido pulmonar a la palpación (figura 2).

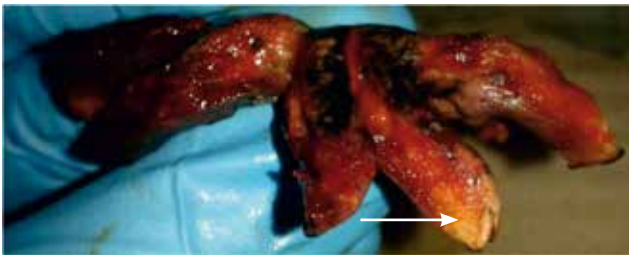


Figura 2. En el estudio macroscópico los cambios del parénquima suelen observarse de color pardo claro y palparse mas consistente el área afectada.

Descripción microscópica

Se observan nódulos con fibroblastos formando tejido de granulación que se extienden a través de los poros de Kohn al siguiente alvéolo; se conoce como “Butterfly patron”. La arquitectura pulmonar se muestra preservada, sin fibrosis, y el infiltrado inflamatorio intersticial acompañante es de tipo mononuclear (figuras 3 y 4).

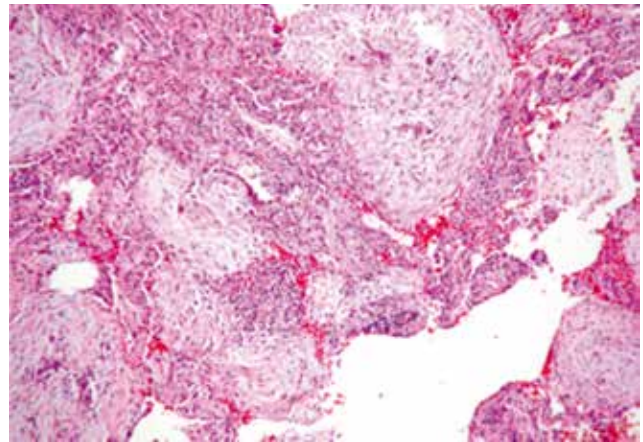


Figura 3. Coloración de hematoxilina y eosina. Presencia de fibroblastos intra-alveolares con formaciones nodulares polipoides de tejido de granulación.

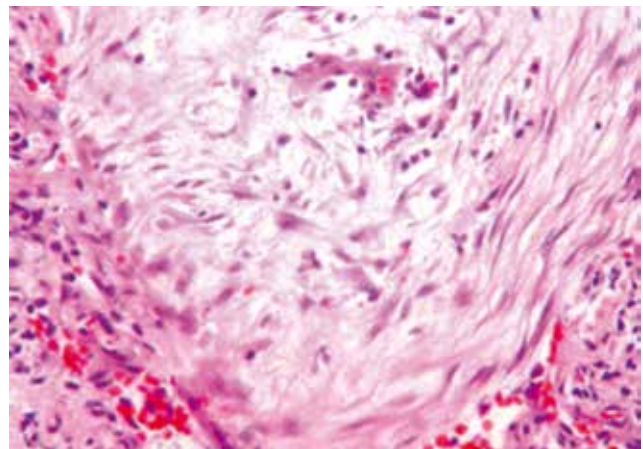


Figura 4. Coloración de hematoxilina y eosina. Presencia de fibroblastos intra-alveolares, con infiltrado inflamatorio mononuclear.

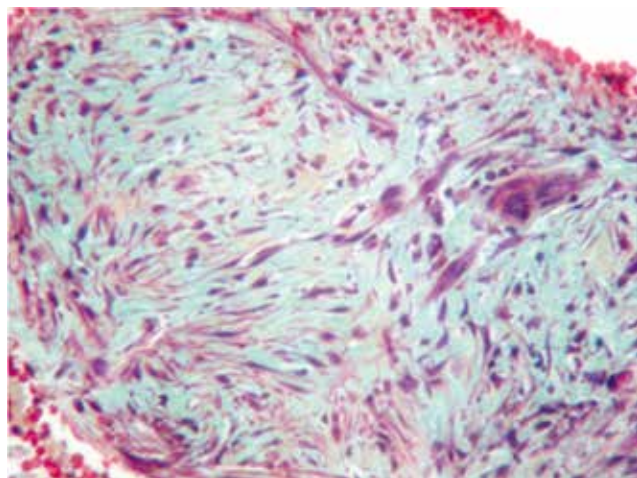


Figura 5. Coloración de Movat. En color verde se observa la producción de proteoglicanos de aspecto mucinoso por los fibroblastos jóvenes intra-alveolares.

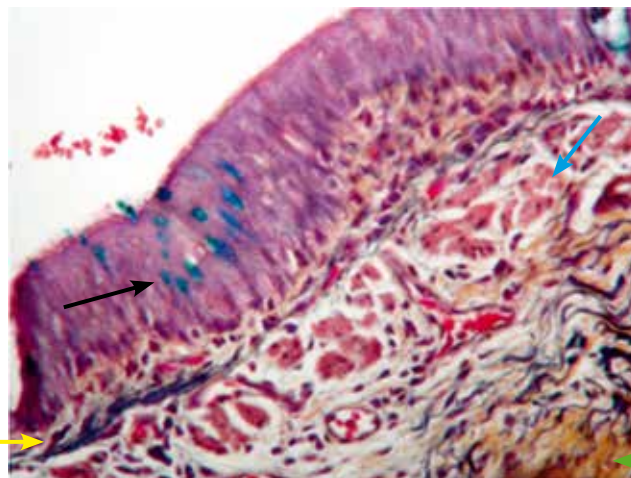


Figura 6. Coloración de Movat. Pared bronquial. Se observan fibras elásticas (flecha amarilla), colágeno (flecha verde), músculo (flecha azul) y células productoras de mucina en el epitelio bronquial (flecha negra).

Coloración histoquímica

Para estudiar la localización de los fibroblastos en el parénquima pulmonar y determinar su estadio celular, utilizamos la coloración de Movat, un pentacrómico que permite identificar colágeno, tejido muscular, fibras reticulares, mucina y fibrina (figuras 5 y 6).

Puntos clave

- En el análisis de la biopsia es importante conocer si el paciente recibe corticosteroides, puesto que el tratamiento altera el estadio histopatológico de la enfermedad.
- La neumonía organizada es un diagnóstico de exclusión y la interpretación de la biopsia pulmonar requiere una correlación clínica y radiológica. Por tanto, con el trabajo multidisciplinario se logra llegar a consensos diagnósticos que se traducen en medicina de precisión.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
2. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:904-10.
3. Ergin AB, Fong N, Daw HA. Rituximab-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Case Rep Med.* 2012;2012:680431.
4. Filippone EJ, Carson JM, Beckford RA, Jaffe BC, Newman E, Awsare BK, et al. Sirolimus-induced pneumonitis complicated by pentamidine-induced phospholipidosis in a renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc.* 2011;43:2792-7.

Diagnóstico y estadificación del cáncer pulmonar mediante ultrasonido endobronquial en comparación con técnicas convencionales

Diagnosis and staging of lung cancer by endobronchial ultrasound compared with conventional techniques

MARÍA JOSÉ FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, MD., MSc.⁽¹⁾, ALEJANDRA CAÑAS, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Internista, Maestra en Ciencias Biológicas, Fellow de Neumología, Profesora Instructora, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista, Neumóloga, Hospital Universitario San Ignacio, Profesora Asociada, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Alejandra Cañas, correo electrónico: alejandra.canas@javeriana.edu.co
Recibido: 5/12/14, Aceptado: 10/12/14.

Referencia

Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, Stephens RJ, Parmar MK, Spiro SG, Morris S, Janes SM. Lung-BOOST trial investigators. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label pragmatic, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:282-9.

Pregunta

¿Podría, en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas con compromiso intratorácico exclusivo, la aspiración con aguja transbronquial guiada por ultrasonido endobronquial (EBUS-TBNA, del inglés *EndoBronchial UltraSound-guided TransBronchial Needle Aspiration*), como abordaje inicial en comparación con técnicas convencionales, reducir el tiempo de decisión terapéutica y el número de investigaciones necesarias para el diagnóstico y estadificación, sin incrementar los costos?

Diseño

Estudio *Lung-BOOST* (del inglés *Bronchoscopic or Oesophageal ultrasound for lung cancer diagnosis and STaging*); asignación aleatoria, pragmático, multicéntrico.

Cegamiento

Por la naturaleza de la intervención, no fue posible el cegamiento de los pacientes e investigadores; sin embargo, existió cegamiento de patólogos y radiólogos.

Periodo de seguimiento

Junio 10 de 2008 a julio 4 de 2011.

Lugar

Seis centros médicos en el Reino Unido.

Pacientes

Se incluyeron 133 pacientes; 44 mujeres y 89 hombres, con edad promedio de 68 años, con sospecha de cáncer de pulmón estadio I a IIIA por tomografías de cuello, tórax y abdomen, susceptibles de realización de

toracotomía y resección pulmonar, sin compromiso oncológico alterno concurrente o contraindicación para EBUS-TBNA o mediastinoscopia.

Intervención

- Diagnóstico y estadificación por EBUS-TBNA: los pacientes fueron sometidos a EBUS-TBNA como investigación inicial. Si no era posible diagnosticar el ganglio linfático mediante EBUS-TBNA, como procedimiento alterno se permitió la aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico esofágico (EUS-FNA). Se realizaron entre tres a cinco pases por cada nódulo. No se realizó visualización rápida en el sitio de las muestras; estas fueron extendidas en láminas y centrifugadas para estudio de bloque celular.
- Diagnóstico y estadificación convencional: los pacientes se sometieron a las investigaciones determinadas por el grupo multidisciplinario tratante en el centro médico. El algoritmo recomendado fue el establecido por el UK National Institute of Health and Clinical Excellence Guidance (2005) (1); este consiste en la toma de biopsia por broncoscopia o guiada por tomografía según la lesión sea central o periférica, seguida de tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET-CT) en los pacientes candidatos a tratamiento radical. En caso de presencia de ganglios linfáticos mayores a 1 cm o positivos, se indicaba la realización de mediastinoscopia.

Desenlaces

Primario: tiempo para toma de la decisión terapéutica.

Secundarios: número de investigaciones necesarias por paciente, número de pacientes diagnosticados y estadificados con una sola investigación, número de toracotomías evitadas en un año y costo promedio por paciente para diagnóstico y estadificación.

Seguimiento

Cien por ciento de los pacientes.

Resultados

Se asignaron 68 pacientes al grupo convencional y 66 al de EBUS-TBNA. Se diagnosticaron 57 casos de cáncer en el grupo convencional (86%) y 50 en el grupo EBUS-TBNA (76%).

La mediana del tiempo para toma de decisión terapéutica fue mayor para el grupo convencional que para el grupo de EBUS-TBNA (tabla 1). Los pacientes del grupo EBUS-TBNA recibieron la decisión sobre el tratamiento dos veces más rápido que los del grupo convencional. En el subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, el grupo de EBUS-TBNA tuvo un tiempo de decisión terapéutica más corto que el convencional (tabla 1).

La media del número de investigaciones necesarias por paciente y del número de toracotomías realizadas en un año, fue significativamente menor en el grupo de pacientes de EBUS-TBNA, en comparación con el grupo convencional; así mismo, el número de pacientes diagnosticados y estadificados con una sola investigación fue mayor en el grupo de EBUS-TBNA.

El costo promedio por paciente para diagnóstico y estadificación fue similar para ambos grupos, tanto para la totalidad de pacientes como para el grupo con cáncer pulmonar de células no pequeñas (tabla 1).

Un análisis post hoc de la supervivencia mostró ser mayor en los pacientes con cáncer de células no pequeñas diagnosticados y estadificados a través del EBUS-TBNA en comparación con la observada en los pacientes que fueron estudiados con métodos convencionales.

Conclusión

Cuando se emplea el EBUS-TBNA como método de investigación inicial en pacientes con posible cáncer de pulmón de células no pequeñas con compromiso intratorácico exclusivo, este método puede garantizar diagnóstico y estadificación nodal precisa en una sola investigación.

Esto se traduce en una reducción del tiempo para la toma de decisión terapéutica, del número de

Tabla 1. Desenlaces en los grupos de diagnóstico y estadificación por EBUS-TBNA y convencional.

Desenlace	EBUS-TBNA	Convencional	Hazard ratio	Valor P
Días para toma de decisión terapéutica en todos los pacientes Días (IC95%)	14 (14 - 15)	29 (23 - 35)	1,98 (1,39 -2,82)	0,0001
Días para toma de decisión terapéutica en pacientes con cáncer de células no pequeñas Días (IC95%)	15 (14 – 16)	30 (23 – 34)	2,09 (1,38 -3,15)	<0,0001
Número de investigaciones por paciente n (DE)	1,70 (0,72)	2,39 (0,78)		<0,0001
Pacientes diagnosticados y estadificados con una investigación n (%)	8(12)	30(45)		<0,0001
Toracotomías evitadas a 1 año n (%)	13 (76)	5 (29)		0,035
Costo por paciente para diagnóstico y estadificación en todos los pacientes Libras (DE)	2.407 (180.5)	2.348 (192,20)		
Costo por paciente para diagnóstico y estadificación en pacientes con cáncer de células no pequeñas Libras (DE)	4452 (180)	4261(257,9)		
Supervivencia Días (IC95%)	503 (312-715)	312 (231-488)	0,60 (0,37 -0,98)	0,038

investigaciones necesarias por paciente y la cantidad de toracotomías realizadas en un año, así como en un aumento en el número de pacientes diagnosticados y estadificados con una sola investigación.

Estos resultados sugieren que el diagnóstico y la estadificación por EBUS-TBNA, podría mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en comparación con el método convencional, sin generar un costo adicional.

Comentario

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial y cerca del 80% de los tumores corresponden a células no pequeñas (2). Infortunadamente en el momento del diagnóstico más del 65% de los pacientes cuentan

con enfermedad localmente avanzada (3) y 40% tienen metástasis a distancia (4). Sin embargo, en este grupo de pacientes cuando existe compromiso intratorácico exclusivo y son aptos para ser llevados a lobectomía o neumonectomía, la cirugía curativa puede ser una opción terapéutica. Y es en este grupo donde el diagnóstico y la estadificación linfática mediastinal desempeñan un papel fundamental para clasificar la susceptibilidad de los pacientes a un tratamiento con intención curativa (1, 5).

Existen diferentes métodos invasivos y no invasivos para avalar el diagnóstico y la estadificación en pacientes con cáncer de pulmón. En los últimos años, la PET-CT ha adquirido un papel preponderante dentro de la estadificación; sin embargo, la sensibilidad de este método oscila entre un 68 a un

100% (6). Su importancia radica en su alto valor predictivo negativo para la detección de metástasis a distancia, lo que conduce a una reducción en el número de toracotomías innecesarias (7). Así mismo, debido a su bajo valor predictivo positivo se requiere confirmación histológica en casos de resultados negativos, siendo en la actualidad la mediastinoscopia el estudio considerado como estándar de oro para la verificación, con una sensibilidad cercana al 80% (8).

El desarrollo del EBUS, basándose en los resultados por los aparatos de ecoendoscopia digestiva en la estadificación de tumores del tracto digestivo, se ha convertido en un método diagnóstico alternativo que a diferencia de la broncoscopia convencional, ha permitido visualizar las capas de las paredes de las vías aéreas, relacionar entre los vasos y nódulos/masas extraluminales y guiar biopsias de los ganglios linfáticos mediastinales e hiliares (9).

Estudios recientes han documentado que las técnicas endoscópicas, como el EBUS y la ecoendoscopia, tienen un valor predictivo positivo alto y mayor sensibilidad que la estadificación quirúrgica (8-10), con un porcentaje de éxito global del 86% (9), independiente del tamaño y la localización del ganglio, con capacidad de detección de ganglios de 2 a 3 mm, y sensibilidad para la detección de metástasis del 94%, en comparación de un 79% para la mediastinoscopia, con valores predictivos negativos del 93% y del 86% respectivamente (11).

El aporte adicional y fundamental de este estudio, radica en la evidencia de una reducción del tiempo para la toma de decisión terapéutica, el número de estudios necesarios por paciente y de toracotomías realizadas en un año, así como un aumento en el número de pacientes diagnosticados y estadificados con una sola investigación, sin un incremento del costo por cada uno. Esto permite concluir que se debe considerar como método inicial de diagnóstico y estadificación ante sospecha de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Dado que es una técnica nueva, es importante tener resultados que permitan determinar su sensibilidad y especificidad en los centros del país.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

Bibliografía

1. NICE 2005 lung cancer guideline. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg24> Pentax, Slough, UK (Acceso 22 Jan 2015).
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
3. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol.* 2010;5:29-33.
4. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:246-50.
5. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd. ed. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143: e314S-40S.
6. Cuaron J, Dunphy M, Rimner A. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2012;2:208.
7. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med.* 2009;361:32-9.
8. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Descheppe E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs. endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010;304:2245-52.
9. Cañas A, Rey D, Celis-Preciado C. Ultrasonido endoscópico bronquial (EBUS): una herramienta extraordinaria en Broncoscopia Intervencionista. *Rev Colom Neumol.* 2013;25:202-6.
10. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd. ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 suppl):e211S-50S.
11. Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2012;16:1-75.

Estrategias de tratamiento antibiótico para la neumonía adquirida en la comunidad en adultos

Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults

NATALIA ANDREA RENDÓN GARCÍA, MD.⁽¹⁾, JAVIER GARZÓN, MD.⁽²⁾

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

⁽²⁾Internista, Infectólogo, Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Javier Garzón. Correo electrónico: garzonjavier@yahoo.com
Recibido: 8/12/14, Aceptado: 10/12/14.

Referencia

Postma Douwe, Van Werkhoven Cornelis, Van Elden Leon-tine, Thijsen Steven, Hoepel-man Andy, Kluytmans Jan, et al; CAP-START Study Group. An-tibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonie in adults. N Engl J Med. 2015; 372(14):1312-23.

Pregunta

En pacientes con sospecha clínica de neumonía adquirida en la comunidad, que no requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos ¿es la monoterapia con betalactámicos no inferior a la terapia dual de betalactámicos y macrólidos y a la monoterapia con fluoroquinolonas, con relación a la mortalidad por cualquier causa a los 90 días?

Métodos

Diseño

Ensayo clínico de no inferioridad pragmático, cruzado, de asignación aleatoria por conglomerados. Margen de no inferioridad calculado de 3%.

Cegamiento

Aleatorización de la secuencia de tratamiento que recibiría cada hospital participante.

Periodo de seguimiento

Seguimiento llevado a cabo en dos años, en periodos definidos por cuatro meses para cada esquema de tratamiento.

Lugar

Siete hospitales holandeses, dos de los cuales eran universitarios.

Pacientes

3.325 participante de 18 años o más, con sospecha clínica de neumonía adquirida en la comunidad que requirieron manejo intrahospitalario en salas diferentes a la unidad de cuidado intensivo. Se excluyeron aquellos con fibrosis quística.

Intervención

Monoterapia con betalactámicos (n=993), terapia combinada con betalactámicos mas macrólido (n=1.055), monoterapia con fluoroquinolona (n=1.277). Durante periodos de cuatro meses

Tabla 1. Resultados de la comparación entre las distintas estrategias de antibióticos.

Desenlace	Blact vs Blactam + mac	Blact vs FQ
Riesgo ajustado de muerte a 90 días.	1,9 (IC 90% 0,6-4,4)	-0,6 (IC 90% 2,8-1,9)
Razón de tasas ajustada para alta vivo en la población de intención a tratar	0,87 (IC 95% 0,78-0,97)	1,04 (IC 95% 0,94-1,16)
Razón de tasas ajustada para inicio de antibiótico oral en la población de intención a tratar	0,97 (IC 95% 0,86-1,09)	1,29 (IC 1,15-1,46)
Odds ratio de las complicaciones en la población de intención a tratar	1,06 (IC 95% 0,76-1,48)	1,02 (IC 95% 0,73-1,41)

Blact: Betalactámico, mac: macrólido, FQ: fluoroquinolona

consecutivos, la monoterapia con betalactámicos, la terapia dual con betalactámicos más macrólidos y la monoterapia con fluoroquinolonas se usaron como tratamiento empírico para los pacientes seleccionados. Estos fueron tratados y valorados de acuerdo con la estrategia terapéutica que fue asignada en la fecha de admisión. Se informaba a los médicos tratantes acerca de la estrategia antibiótica utilizada, la cual se basaba en las guías holandesas de 2005. Al finalizar el periodo correspondiente (cuatro meses), se cambiaba el esquema terapéutico, según el ordenado por la aleatorización inicial, hasta cumplir con un periodo de dos años.

Desenlace primario

Mortalidad a los 90 días por cualquier causa después de la admisión.

Otros desenlaces

- Tiempo de inicio del tratamiento oral.
- Estancia hospitalaria.
- Complicaciones menores y mayores durante la estancia hospitalaria.

Seguimiento de pacientes

Se analizó mortalidad a 90 días por intención a tratar.

Resultados

Los grupos poblacionales en estudio no tuvieron mayores diferencias en cuanto a sus características demográficas. La edad promedio de los pacientes fue 70 años, la mayoría de género masculino, que presentaron tres días de síntomas. Las condiciones preexistentes que se describieron fueron enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, diabetes mellitus, cáncer, enfermedad renal crónica o síndrome nefrótico y VIH/SIDA. En cuanto a las escalas de severidad, el PSI (del inglés *Pneumonia Severity Index*) se calculó en promedio en un puntaje de 84, y el CURB-65 fue de 1 en los tres grupos de estudio.

La diferencia absoluta en el riesgo ajustado de muerte entre la estrategia de betalactámicos y la estrategia dual entre betalactámico más macrólido, fue 1,9 (IC 90%, 0,6-4,4) en favor de la estrategia con betalactámico mientras que la diferencia absoluta entre la estrategia de betalactámico y la monoterapia con fluoroquinolona fue -0,6 (IC 90%, 2,8-1,9). Estos intervalos de confianza no incluyeron el margen pre especificado del 3%, con lo que se demostró la no inferioridad de la estrategia de monoterapia con betalactámico a la estrategia dual de betalactámico más macrólido y a la monoterapia con fluoroquinolonas.

En la adherencia a la estrategia de manejo antibiótico y al antibiótico, las diferencias de riesgo

absoluto ajustado fueron similares. Los estimativos se obtuvieron en el análisis de sensibilidad de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad confirmada radiológicamente y un análisis de mortalidad a los 30 días.

Conclusión

En quienes se sospechó neumonía adquirida en la comunidad y fueron admitidos en el hospital en unidades diferentes a la unidad de cuidado intensivo, la monoterapia con betalactámicos como tratamiento empírico demostró ser no inferior a la terapia dual de betalactámicos más macrólido o la monoterapia con fluoroquinolona en términos de mortalidad a 90 días por cualquier causa.

El promedio de estancia hospitalaria fue de seis días para todas las estrategias, pero el rango intercuartílico más alto se documentó en el grupo de betalactámico más macrólido. La duración promedio del tratamiento venoso fue de tres días en la estrategia de la monoterapia con fluoroquinolona y de cuatro días durante las demás estrategias de tratamiento. La proporción de pacientes que iniciaron antibióticos orales fue del 27% durante la terapia con fluoroquinolonas, en comparación con un 13 y un 10% durante el periodo de manejo con monoterapia con betalactámicos y la terapia dual, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones mayores o menores entre las tres estrategias.

Comentario

El artículo describe que la monoterapia con betalactámicos es no inferior a la terapia dual de betalactámico más macrólido y a la monoterapia con fluoroquinolonas, en cuanto a mortalidad a 90 días por cualquier causa, en una población holandesa. Para la apreciación objetiva de dicha conclusión, es importante tener en cuenta las revisiones previas reportadas en la literatura respecto a este tópico.

Las guías internacionales, tanto las norteamericanas como las inglesas, sugieren como manejo

antibiótico empírico, en los pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad, un esquema dual de tratamiento con betalactámicos y macrólidos (1), en vista de que esta población puede estar infectada por gérmenes atípicos (2), si bien la incidencia de los mismos varía según diferentes series.

La literatura actual cuenta con información contradictoria sobre el uso de macrólidos como terapia combinada en pacientes con neumonía. Robert et al. (3) documentaron las limitaciones metodológicas de los estudios, para realizar la interpretación del beneficio real de la terapia combinada con macrólidos en esta población, en especial, ante la ausencia de una prueba microbiológica diagnóstica que permitiera la confirmación de infección por gérmenes atípicos. Con base en lo anterior, las recomendaciones sobre el uso de macrólidos en terapia empírica combinada, se dan con base en la frecuencia de infección por dichos gérmenes en el paciente con neumonía adquirida en la comunidad, en vista de la imposibilidad de acceso a una herramienta para el diagnóstico confirmatorio de infección por atípicos (3).

Existen varios metaanálisis, entre ellos el de Nie et al. (4), en el que se analiza la terapia dual frente a la monoterapia con betalactámicos, en términos de mortalidad. Consiste en una revisión sistemática, donde la mayoría de los estudios son observacionales, y se concluye que la terapia combinada tiene un beneficio en la sobrevida por encima de la monoterapia con betalactámicos. Sin embargo, en la discusión de esta publicación se hace referencia a las posibles explicaciones de este desenlace, y se atribuye el beneficio de los macrólidos a una acción antiinflamatoria, tal como se ha discutido en la EPOC (4).

Es importante aclarar sin embargo, que también se menciona la población más joven y con menos comorbilidades, que recibió manejo con macrólidos y que posiblemente impacte favorablemente en la mortalidad hacia uno de los grupos de estudio debido a su mayor sobrevida. Por otra parte, una revisión de Cochrane del año 2012 acerca de

ensayos clínicos aleatorios, donde se analizó mortalidad y falla terapéutica sobre el cubrimiento antibiótico empírico de patógenos atípicos, concluyó que no se evidencia beneficio en la sobrevida o eficacia clínica con el cubrimiento empírico para atípicos en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (5). Asociado a este resultado, se resalta la evidencia que favorece la resistencia a los macrólidos y el riesgo cardiovascular asociado al mismo (6, 7).

Así pues, la evidencia en cuanto al tratamiento empírico dual con macrólidos, es contradictoria, si se tiene en cuenta no sólo el déficit en la metodología de los estudios realizados, sino las diferencias en la prevalencia de la infección de gérmenes atípicos en distintas regiones del mundo, lo que hace imperativo el desarrollo de estudios clínicos que deben analizarse a la luz de la población estudiada.

En este estudio llama la atención la baja incidencia de infección por atípicos, dato que no se aplica a la población colombiana, en quienes la infección por estos gérmenes puede alcanzar cifras hasta de un 20%, aun a pesar de la dificultad que representa la identificación microbiológica de estos gérmenes ante la ausencia de una prueba diagnóstica rápida y confiable. Además, se recalca el puntaje de CURB-65 obtenido en la población de estudio, pues por el promedio de edad, los pacientes ya clasificarían en este

grupo, hecho que limita, en cierta forma, la aplicabilidad de las conclusiones finales del artículo a nuestra población.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran algún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Garin N, Genné D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. β -Lactam monotherapy vs. β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Int Med.* 2014;174(12).
2. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabbarrús A. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax.* 2011;66(4):340-6.
3. File TM Jr, Marrie TJ. Does empiric therapy for atypical pathogens improve outcomes for patients with CAP? *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(1):99-104-14.
4. Nie W, Li B, Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -Lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumoniae in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1441-6.
5. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumoniae in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:9.
6. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(9):1288-97.
7. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1881-90.