

Neumología

VOLUMEN 28 N° 2 AÑO 2016

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

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

Incluida en SIBRA

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

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2015 – 2017

PRESIDENTE

José Gabriel Bustillo Pereira

VICEPRESIDENTE

Román José Zamarrigo P.

TESORERO PRINCIPAL

Clara María Amezcua M.

TESORERO SUPLENTE

Plutarco García Herreros

FISCAL PRINCIPAL

Jaime Andrés Alvarado Castillo

FISCAL SUPLENTE

José Andrés Jiménez Quijano

SECRETARIO

Manuel Andrés Garay Fernández

VOCALES

Julio Cesar Forero Forero

Maximiliano Parra Tamarillo

Luis Fernando Rueda Marulanda

Carlos Ernesto Garavito Barandica

Elkin Enrique Llanos Sarmiento

Audrey Piotrostanalzi Vargas

PRESIDENTE XVII CONGRESO COLOMBIANO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX 2017

Jorge Luis Quintero Barrios

GRUPO EDITOR REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA 2016

EDITOR EN JEFE

Liliana Fernández Trujillo

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Elí Martínez

Luis Fernando Ángel

Carlos Jiménez

Alejandro Bertolotti

Ángela María Takano

Dennis Rosen

Adnan Majid

Antonio Anzueto

Jaime Palomino

Blanca Cecilia Chaparro

EDITORES ASOCIADOS

Luz Fernanda Sua

Luis Fernando Giraldo

Alejandro Casas

Mauricio Orozco-Levi

Alba Lucía Ramírez

Mauricio Velásquez

Fabio Varón

Alejandra Cañas

Alirio Rodrigo Bastidas

Gustavo Adolfo Hincapié

Jose Gabriel Bustillo

Carlos Torres D

COORDINACIÓN EDITORIAL, COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



Cila María Russi

Tel.: 476 2800

E-mail: cilarussi@hotmail.com

IMPRESIÓN

EDITORIAL SERVIOFFSET LTDA.

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

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

Neumología

VOLUMEN 28 N° 2 AÑO 2016

CONTENIDO

EDITORIALES

- Prevalencia de patologías pulmonares relacionadas con el asbesto59
Liliana Fernández T.
- Manejo quirúrgico de las fracturas costales61
Liliana Fernández T.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Prevalencia de patologías relacionadas con el asbesto crisotilo en trabajadores de una empresa de productos de crisotilo-cemento.....62
Mauricio Mejía Mejía; Iván Rendón
- Manejo quirúrgico de las fracturas costales: experiencia en un centro de referencia72
Mauricio Velásquez; Viviana Orozco-Martín

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Anticuerpos monoclonales para el manejo del asma: de las guías a la medicina personalizada78
Diana L. Silva E.; Luis Fernando Ramírez Z.; Carlos Daniel Serrano R.

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Paracoccidioidomicosis pulmonar. Reporte de dos casos94
Héctor Andrés Castañeda Camacho; Diana Jimena Cano Rosales
- Neumonía organizativa criptogénica101
Jorge L. Quintero Barrios, Eder A. Hernández Ruiz, Erika G. Guarín Navas
- Tumor escamocelular pulmonar bien diferenciado que se presenta con cavitación, infiltración de reja costal y fístula a pared del tórax.....106
Camilo Andrés Medina; Luz Fernanda Sua; Liliana Fernández T.

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Carcinoma escamocelular de pulmón112
Carlos García; Sara Rodríguez-Takeuchi; Héctor Escobar

GLOSARIO PATOLÓGICO

- Carcinoma de células escamosas y patología molecular.....115
Luz Fernanda Sua; Liliana Fernández

IMÁGENES EN BRONCOSCOPIA

- Tumor de células escamosas del pulmón118
Liliana Fernández T.

Neumología

VOLUMEN 28 N° 2 AÑO 2016

CONTENTS

EDITORIALS

- Prevalence of pulmonary diseases related to asbestos59
Liliana Fernández T.
- Surgical management of rib fractures.....61
Liliana Fernández T.

ORIGINAL ARTICLES

- Prevalence of pathological conditions related with chrysotile asbestos in workers of a company that produces chrysotile cement.....62
Mauricio Mejía Mejía; Iván Rendón
- Surgical management of rib fractures: experience at a referral center.....72
Mauricio Velásquez; Viviana Orozco-Martín

TOPICS REVIEW

- Monoclonal antibodies for asthma management: from guides to personalized medicine78
Diana L. Silva E.; Luis Fernando Ramírez Z.; Carlos Daniel Serrano R.

CASE REPORTS

- Pulmonary paracoccidioidomycosis. Report of two cases94
Héctor Andrés Castañeda Camacho; Diana Jimena Cano Rosales
- Cryptogenic organizing pneumonia101
Jorge L. Quintero Barrios, Eder A. Hernández Ruiz, Erika G. Guarín Navas
- Well differentiated squamous cell carcinoma of the lung that presented with cavitation, infiltration of the rib cage and fistula to the chest wall.....106
Camilo Andrés Medina; Luz Fernanda Sua; Liliana Fernández T.

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Squamous cell carcinoma of the lung.....112
Carlos García; Sara Rodríguez-Takeuchi; Héctor Escobar

PATHOLOGIC GLOSSARY

- Squamous cell carcinoma and molecular pathology115
Luz Fernanda Sua; Liliana Fernández

IMAGES IN BRONCHOSCOPY

- Squamous cell tumor of the lung118
Liliana Fernández T.

Prevalencia de patologías pulmonares relacionadas con el asbesto

Prevalence of pulmonary diseases related to asbestos

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽¹⁾

En el comienzo del siglo xxi el mundo aun se enfrenta a conductas medioambientales y ocupacionales graves bien reconocidas, como es el uso de las fibras de asbesto en varios procesos y productos industriales. En la mayoría de los países se ha restringido su empleo y se han aumentado las medidas de prevención laboral.

El término asbesto se refiere a dos minerales diferentes: uno es el serpentino del cual el asbesto blanco crisolito es el más común y el otro es el asbesto amfibol que incluye el asbesto azul crocidolita y el asbesto café amosita. El crisolito es el único tipo usado comercialmente hoy en día. En la literatura mundial se ha demostrado que tiene poca biopersistencia en el pulmón y al parecer no produce respuesta patológica en términos de inhalación a corto o largo término ni en el pulmón ni en la cavidad pleural (1). Estudios en trabajadores del cemento/crisolito han demostrado que bajo condiciones controladas el uso del crisolito puede ser seguro (2).

De todas maneras las enfermedades relacionadas con la exposición al asbesto siguen siendo la causa más

común de morbilidad y mortalidad en trabajadores expuestos. El asbesto es la causa ocupacional más importante de cáncer del tracto respiratorio y la única de mesotelioma, además es una causa sustancial y probablemente subdiagnosticada de fibrosis pulmonar y enfermedad pleural debilitante (3). A pesar de sus bien conocidos efectos tóxicos, en general probablemente 125 millones de personas en el mundo están actualmente expuestas al asbesto en su trabajo (4).

En este número de la revista se presenta un artículo original relacionado con la investigación en un ambiente laboral de productos de fibrocemento que maneja fibras de asbesto crisolito bajo condiciones de higiene industrial controladas. Se estudió la prevalencia de las patologías relacionadas con la exposición a las fibras de crisolito en el aire en la población activa en un tiempo determinado, la historia de exposición acumulada a fibras, la antigüedad en la empresa y la historia de tabaquismo. Es un estudio de corte transversal que incluyó la evaluación radiológica de los sujetos acorde con la clasificación internacional de la

⁽¹⁾Medicina Interna, Neumología, Neumología Intervencionista. Línea de Investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.
Correspondencia: Liliana Fernández T., correos electrónicos: lfernandez@fcv1.org, lilianafernandeztrujillo@gmail.com
Recibido: 03/12/16. Aceptado: 15/12/16.

Organización internacional del trabajo de radiografías de neumoconiosis según grupos de edad.

Los resultados concuerdan con los encontrados en la literatura mundial y se hace énfasis en el mantenimiento estricto de las medidas de seguridad laboral, la vigilancia epidemiológica continua para la identificación de casos índice precozmente y el seguimiento a largo plazo de la población expuesta activa e incluso la que ya no trabaja en el sitio de trabajo, que también puede tener enfermedad a largo plazo.

Bibliografía

1. Bernstein D. The health risk of chrysolite asbestos. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20:366-70.
2. Sichelidis L, Chloros D, Spyros D, Haidich AB, Fourkiotou I, Kakoura M, et al. Mortality from occupational exposure to relatively pure chrysolite: a 39-year study. *Respiration.* 2009;78(1):63-8.
3. Barber CM, Wiggans RE, Young C, Fishwick D. UK asbestos imports and mortality due to idiopathic pulmonary fibrosis. *Occup Med.* 2016;66:106-11.
4. WHO. Asbestos: elimination of asbestos-related diseases. 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs343/en/> [Acceso 12 Sep 2016].

Manejo quirúrgico de las fracturas costales

Surgical management of rib fractures

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽¹⁾

El trauma de tórax corresponde al 10-20% de todos los casos de trauma (1), y en general se deben a trauma cerrado. El riesgo de morbilidad y mortalidad aumenta con el número de fracturas costales (2).

El tratamiento del paciente con fracturas costales múltiples y tórax inestable requiere un complejo abordaje multidisciplinario, ya que pueden desarrollar complicaciones severas que acarrear mortalidad alta. La evidencia actual indica que a mayor número de costillas comprometidas, mayores complicaciones y posibilidad de morir, situación que se agrava en la población mayor (3). Las metas del tratamiento son la estabilización precoz para prevenir o minimizar la morbilidad y la mortalidad. En ese sentido, se ha demostrado que el manejo quirúrgico disminuye las complicaciones pulmonares, el tiempo de hospitalización, el dolor, la incapacidad funcional y la muerte, en comparación con el manejo médico tradicional

que incluía ingreso a la unidad de cuidado intensivo y manejo de soporte reservándose el manejo quirúrgico solo para casos seleccionados.

En este ejemplar de la Revista se presenta la experiencia en un centro de referencia en el manejo quirúrgico de las fracturas costales. Se trata de un estudio descriptivo de tipo prospectivo que incluye pacientes mayores de 18 años que tuvieron trauma cerrado o abierto de la pared del tórax con dos o más fracturas costales con características de tórax inestable y resultados de la intervención quirúrgica precoz comparables con la literatura mundial.

Bibliografía

1. Chien CY, Chen Yh, Han SY, et al. The number of displaced rib fractures is more predictive for complications in chest trauma patients. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2017;25:19.
2. Dreizin D, Munera F. Blunt polytrauma: evaluation with 64-section whole-body CT angiography. *Radiographics*. 2012;32(3):609-31.
3. Bulger EM, Arneson MA, Mock CN, et al. Rib fractures in the elderly. *J Trauma*. 2000;48(6):1040-6 [discussion: 1046-7].

⁽¹⁾Medicina Interna, Neumología, Neumología Intervencionista. Línea de Investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.
Correspondencia: Liliana Fernández T., correos electrónicos: lfernandez@fcvl.org, lilianafernandeztrujillo@gmail.com
Recibido: 03/12/16. **Aceptado:** 15/12/16.

Prevalencia de patologías relacionadas con el asbesto crisotilo en trabajadores de una empresa de productos de crisotilo-cemento

Prevalence of pathological conditions related with chrysotile asbestos in workers of a company that produces chrysotile cement

MAURICIO MEJÍA MEJÍA, MD., ESO.⁽¹⁾; IVÁN RENDÓN, MD., MSc.⁽²⁾

Resumen

INTRODUCCIÓN: en Manizales opera una fábrica de productos de fibrocemento que emplea, desde el inicio de sus operaciones, fibras de asbesto crisotilo bajo condiciones de higiene industrial controladas.

OBJETIVO: estudiar la prevalencia de las patologías relacionadas con la exposición a las fibras de crisotilo en el aire en la totalidad de la población activa al 31 de diciembre de 2012, la historia de exposición acumulada a fibras, la antigüedad en la empresa y la historia de tabaquismo.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio de corte transversal en el que se compararon los resultados de las radiografías de tórax acorde con la clasificación Internacional de la Organización Internacional del Trabajo de radiografías de Neumoconiosis con las características etarias, de antigüedad en la empresa, de consumo de tabaco y de exposición acumulada.

RESULTADOS: en todos los trabajadores se determinó ausencia de patología pulmonar o pleural relacionada con la exposición a material particulado.

Se encontró una población con edad promedio de 41 años, antigüedad promedio de 12 años, exposición acumulada a fibras promedio de 1,33 fibras/cc/años, y bajo consumo activo de tabaco.

Al comparar los resultados de este estudio con otros similares disponibles en la literatura, se encontró que lo descrito por otros se replica en esta empresa.

CONCLUSIÓN: no puede descartarse la posibilidad de mantener trabajadores libres de las consecuencias nocivas para su salud por la exposición a las fibras de crisotilo aunque se apliquen las medidas de higiene industrial recomendadas.

Palabras clave: asbestos, asbestosis, crisotilo, cáncer pleural, cáncer pulmonar, mesotelioma pleural.

Abstract

INTRODUCTION: since it began to operate, a factory in the city of Manizales produces fibrocement with chrysotile asbestos fibers, under controlled industrial hygiene conditions.

OBJECTIVE: to study the prevalence of pathological conditions related with exposure to chrysotile fibers present in the air in the total population active on December 31 2012, the history of cumulative exposure to fibers, the time of work for the company, and the history of tobacco use.

MATERIALS AND METHODS: cross-cut study that compared the results of chest radiographs according to the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis, with characteristics of age, time of work for the company, tobacco use, and cumulative exposure.

Esta investigación está adscrita al grupo de Investigaciones en Salud Pública de la Universidad Autónoma de Manizales con el fin de optar al título de Maestría en Salud Pública por el autor principal; el coautor actuó como director de tesis de maestría.

⁽¹⁾Medicina Ocupacional, Jefe de Seguridad y Salud en el Trabajo, TopTec SA. Manizales, Colombia.

⁽²⁾Médico Docente Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Mauricio Mejía Mejía, correo electrónico: mauriciomejiam@gmail.com

Recibido: 02/07/16. Aceptado: 02/08/16.

RESULTS: in all workers, the absence of pulmonary or pleural pathologies associated with exposure to particulate material was determined.

The mean age of the population was 41 years, the mean time of work for the company was 12 years, the mean cumulative exposure to bras was 1,33 bras/cc/year, and low rates of active tobacco use.

When comparing the results of this study with other studies available in the literature, it was found that has been described in other studies is reproduced in this company.

CONCLUSION: the possibility of keeping workers free from the noxious consequences of exposure to chrysotile bras cannot be ruled out, even when the recommended industrial hygiene measures are applied.

Keywords: asbestos, asbestosis, chrysotile, pleural cancer, lung cancer, pleural mesothelioma.

Introducción

Desde la antigüedad el hombre ha empleado las fibras de asbestos para su beneficio. Los asbestos son minerales naturales presentes en la corteza terrestre, que tienen propiedades de alta resistencia física, química y térmica, hecho que les confiere relevancia en el uso humano. Recientemente se han empleado agregadas a una matriz aglutinante como elemento que da resistencia a materiales de fibrocemento, fricción y textiles ignífugos (1-4).

Los asbestos son diversos minerales naturales silíceos en forma fibrosa, presentes en la corteza del planeta, que corresponden a silicatos hidratados de algunos metales (magnesio, hierro, calcio, sodio). Existen dos familias de asbestos claramente diferentes por sus características físicas y químicas y por su potencial patogénico (1-3, 5). Una de las familias está compuesta por los asbestos anfíboles (fibras rectas, con forma de agujas) de los cuales los más empleados fueron la crocidolita y la tremolita (asbestos azules), y la amosita (asbesto café); éstas son pequeñas fibras rígidas, con forma de agujas, muy resistentes al medio ácido y al calor, que se disgregan en fibras individuales de 100 nanómetros de diámetro. La otra familia corresponde a las serpentinas (fibras curvas, flexibles, encrespadas), de los cuales solo hay un representante, el crisotilo (asbesto blanco), mucho menos resistente al medio ácido y ligeramente menos resistente al calor (5).

El crisotilo está compuesto por dos capas adheridas y enrolladas finamente formando tubos de 25 a 50 nanómetros de diámetro. La capa externa

(brucita) está compuesta por dihidróxido de magnesio ($Mg(OH)_2$), mientras la interna está compuesta por dióxido de silicio (SiO_2). El magnesio de la brucita que compone la capa externa, se desintegra en medio ácido (1), lo que permite a los mecanismos de limpieza pulmonar eliminarlo del tejido (disminuyendo significativamente su biopersistencia y, por lo tanto, su potencial patogénico, respecto de los anfíboles) (6).

El potencial patogénico de las fibras (naturales o sintéticas) se ha relacionado con su naturaleza química, dimensiones y biopersistencia. Mientras los asbestos anfíboles presentan en promedio una vida media en el tejido pulmonar de más de 500 días, el crisotilo persiste en promedio 4 días (con un rango de biopersistencia de entre 0,4 y 11 días) (1).

Se considera material en forma de fibras el que presente una relación longitud/diámetro de 3/1 o superior. Es fibra de dimensiones respirables (con potencial patogénico significativo por su capacidad de alcanzar el alvéolo y por la dificultad de salir de él, una vez alcanzado) la que presente diámetro igual o inferior a 3 micras y longitud igual o superior a 5 micras. Se consideran de mayor peligrosidad las fibras con longitud igual o superior a 20 micras (6).

La exposición ocupacional y extraocupacional a altas concentraciones de fibras de asbestos en el aire ha sido relacionada con la aparición de fibrosis pulmonar (asbestosis), cáncer pulmonar, engrosamientos pleurales benignos y mesotelioma pleural maligno (1, 2, 5-10). Las consecuencias de esta

exposición se reconocieron y documentaron de manera importante a partir de la década de 1930, debido a la exposición intensa derivada, principalmente, del uso altamente difundido de las fibras de asbestos como revestimientos de superficies de estructuras de edificios y buques, con el fin de servir de aislamiento térmico (protección de las condiciones climáticas para las personas que habitan los recintos aislados y protección contra la acción del fuego de las estructuras metálicas de las edificaciones). También se ha observado la aparición de casos de mesotelioma relacionados con exposición a las fibras de asbestos de tipo ambiental (no ocupacional) en Turquía, Chipre y Córcega, y en el área de influencia de depósitos de vermiculita en Montana (EE.UU) que han sido considerados como causados por inhalación de fibras de tremolita (1).

También se han utilizado con otros fines, tales como la confección de textiles y guantes resistentes a altas temperaturas (vestidos para bomberos para combatir el fuego, elementos de seguridad industrial para trabajos con exposición a temperaturas extremadamente altas), aislamientos y empaques de tuberías de conducción de material caliente, fabricación de productos de fibrocemento (tejas onduladas para techos, placas planas para pisos y paredes, donde las fibras de asbesto sirven como apoyo estructural a la matriz y confirieren a las placas mayor resistencia), pastillas y bandas de fricción (frenos y embragues de vehículos), empaques para sistemas de conducción de gases y líquidos calientes, filtros, entre otros (1, 2, 4, 11).

La asbestosis, una forma de neumoconiosis, enfermedad pulmonar no maligna, es una fibrosis parenquimatosa pulmonar que puede ser estática o lentamente progresiva, que puede ir de ligera a grave y llevar hasta la insuficiencia respiratoria y la muerte. Su diagnóstico se fundamenta frecuentemente en los hallazgos clínicos y la historia de exposición ocupacional significativa al material, con un prolongado período de latencia entre la exposición y la enfermedad (usualmente igual o superior a 10 o 15 años), en la observación de opacidades irregulares en la radiografía del tórax y en la capacidad de difusión pulmonar inferior a lo normal.

La confirmación diagnóstica se hace por anatomía patológica, en la que se observan los cuerpos de asbestos y la fibrosis pulmonar (1, 5, 6).

Las alteraciones pleurales benignas relacionadas con los asbestos son los engrosamientos y placas pleurales, la fibrosis pleural difusa y los derrames pleurales benignos. En un paciente en particular pueden encontrarse una o cualquier combinación de estas alteraciones. No está claro el mecanismo que genera las alteraciones pleurales benignas, pero se ha considerado que puede tener relación con la traslación de fibras de asbestos desde el parénquima pulmonar al espacio pleural donde causan una reacción inflamatoria en la superficie de la pleura parietal (1, 5, 6).

El mesotelioma maligno es una enfermedad progresiva que puede afectar la pleura, el peritoneo, el pericardio o la túnica vaginalis. Es una entidad de muy mal pronóstico; el tumor pleural crece sin parar hasta comprimir el pulmón y las estructuras mediastinales. Las metástasis distales son raras (1, 5, 6).

El cáncer pulmonar en los expuestos a los asbestos es similar al cáncer pulmonar de los no expuestos. Se considera que el cáncer obedece a un daño en el ADN celular, y es dependiente de la extensión y de la naturaleza del daño celular, pueden ser de cualquier tipo de células y, desde el punto de vista patológico es indiferenciable del cáncer atribuible al humo de tabaco en fumadores (1, 5, 6).

Debido a la aparición de casos de patologías respiratorias en trabajadores que, por motivo de su trabajo, tuvieron exposición a fibras de asbestos, surge una tendencia mundial hacia la búsqueda de nuevos casos y hacia el ataque contra toda forma de uso de los minerales englobados dentro de la clasificación de "asbestos". A medida que avanzaron las investigaciones y aumentaron dramáticamente los reportes de enfermos graves y fatales considerados como consecuencia de la exposición laboral a fibras de asbestos en el aire, nació una amplia, intensa y apasionada controversia respecto del nivel de riesgo de enfermar para los diferentes trabajadores expuestos bajo distintos grados de exposición y a los diversos materiales que conforman la familia de los asbestos (8, 12, 13).

La atención sobre el riesgo para la salud derivado de los asbestos se inició en 1964 cuando Selikoff (14), del hospital Monte Sinaí, Nueva York, publicó un artículo acerca de la elevada frecuencia de mesotelioma observada en trabajadores de aislamiento de Nueva York expuestos a asbestos (15). En dicho país, en 1976, en respuesta a la propuesta de la EPA (Environmental Protection Agency, agencia estatal de protección ambiental estadounidense) de prohibir el uso de los asbestos, el congreso emitió el acta de control de sustancias tóxicas (“Toxic Substances Control Act”, TSCA) con la intención de regular las sustancias químicas tóxicas diferentes de los pesticidas, en la que se incluyeron los asbestos. A partir de entonces, se generó una polémica controversia que llevó a la prohibición del uso de los asbestos en 1989, (manufactura, importación, procesamiento y distribución de todos los productos con asbestos), efectiva a partir de 1997. Inicialmente, la decisión de prohibir todos los usos de todos los asbestos fue denegada en las altas cortes norteamericanas, por falta de análisis de los riesgos de los sustitutos y de las implicaciones económicas de la prohibición de todos los usos de las sustancias ampliamente empleadas. Esta decisión llevó a la EPA a prohibir los nuevos usos de los asbestos a partir de 1994. La controversia se desvió hacia el interés público de retirar los asbestos instalados como aislante térmico en los techos de las escuelas norteamericanas (controversia que incluyó el análisis del costo y riesgo de las tareas requeridas para el desmonte del asbesto como aislante de todos los edificios públicos), en respuesta a la inmensa publicidad dada al debate del riesgo del uso de las fibras (15). Finalmente, se consideró más riesgoso retirar los asbestos de su sitio instalado que dejarlos en el mismo, al no encontrar contaminación significativa en el aire de las habitaciones aisladas, donde la concentración observada no fue significativamente diferente en el interior de los edificios aislados con asbestos, que en el interior de los edificios que no los contenían y que en el aire ambiente externo (16).

Un factor de confusión muy importante es la relación entre fumar y el nivel de riesgo del cáncer relacionado con los asbestos, debido a la sinergia entre ambos (15). Por otro lado, Powell (15) menciona

que la falta de consistencia en los análisis y toma de decisiones en Estados Unidos tuvo como fundamento la ignorancia de los tomadores de decisiones y la carencia de científicos expertos en el tema al interior de las agencias gubernamentales, de manera que las mismas debieron acudir a contratistas externos, presentándose un importante sesgo al momento de decidir el paso a seguir (9, 10).

A partir de la década de 1950 la ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, asociación independiente de higienistas industriales gubernamentales, de norteamérica) recomendó un límite máximo permisible para la concentración ambiental de las fibras de asbesto en el aire respirado por los trabajadores, iniciando en 5 millones de partículas por pie cúbico (aproximadamente 177 fibras por centímetro cúbico). En 1972 la OSHA (Occupational Safety and Health Agency, agencia norteamericana de Salud y Seguridad Ocupacional) estableció el límite legal de concentración ambiental en 5 fibras por centímetro cúbico. Finalmente, en 1994 estableció el límite de 0,1 fibras por centímetro cúbico (15), valor vigente en la actualidad.

En Italia se prohibieron todos los procesos productivos relacionados con todos los asbestos a partir de 1992, como resultado de los hallazgos en la salud de los trabajadores expuestos durante todo el siglo (18), los cuales no se diferencian de lo observado en otros países subtropicales. En 1999 una directiva de la Unión Europea prohibió la comercialización y uso de cualquier tipo de asbesto a partir de diciembre de 2002 (6).

En Latinoamérica se prohibió el uso de los asbestos en todas sus formas en Argentina, Chile y Uruguay en 2001 y 2002 en un escenario de presiones políticas internacionales hacia la prohibición de la explotación y uso de todos los asbestos (7), mientras que otros países han tomado decisiones contra la prohibición total y en favor del uso controlado (3, 4, 11, 17, 19).

Se encuentran abundantes escritos en la literatura que mencionan los peligros de la exposición humana a los asbestos de manera general, siempre apoyados

en las consecuencias en la salud de los trabajadores expuestos masivamente, ante todo en las regiones subtropicales del hemisferio norte (18, 20, 21). En todos ellos se encuentra como característica común la ausencia de diferenciación entre los diferentes tipos de asbestos, la generalización del uso y de las circunstancias de exposición a las condiciones vividas en la primera mitad del siglo XX en Europa y en los Estados Unidos de Norteamérica. Sin embargo, se encuentran también estudios publicados en los que se menciona la ausencia de enfermedad entre trabajadores que emplean el crisotilo como materia prima en procesos productivos en los que se cuenta con controles de higiene ocupacional, en trabajadores sometidos a programas de vigilancia epidemiológica estrictos que permiten confiar en la valoración de la efectividad de los controles concluida a partir de ellos (4, 11, 18, 21, 22).

La controversia descrita se fundamenta en dos puntos básicos; el primero se trata de la severidad del daño en la salud por la exposición laboral a fibras respirables de asbestos antes de conocerse el peligro de estos materiales, en trabajadores que laboraban bajo condiciones de exposición a concentraciones masivas, sin ningún tipo de medida de control ambiental ni personal, con graves consecuencias en su salud documentadas posteriormente. Esta condición contrasta con la manipulación de los mismos materiales en momentos posteriores a la identificación del riesgo, llevada a cabo mediante la aplicación de medidas de higiene industrial que permitieron reducir significativamente las concentraciones de material en el aire del ambiente de trabajo, y mediante el uso de elementos de protección personal (22, 23). El segundo punto que fundamenta la controversia es el hecho de que los dos tipos de fibras de asbestos, los anfíboles y las serpentinas, tienen diferentes niveles de peligro, así como la existencia de productos empleados como sustitutos para los asbestos, que mientras unos los consideran seguros, otros no (1-3, 5, 12).

En el contexto de esta discusión surgen algunos estudios epidemiológicos que buscan evaluar el comportamiento en campo de las patologías consideradas como producidas por la exposición a los

asbestos en trabajadores expuestos exclusivamente a crisotilo, tales como la fibrosis pulmonar, el cáncer pulmonar y el mesotelioma pleural (22, 23). Este estudio de investigación busca observar el comportamiento epidemiológico de las patologías consideradas como relacionadas con la exposición a asbestos, en la población trabajadora de TopTec SA., fábrica de productos de fibrocemento, que ha empleado fibras de asbestos crisotilo (sin anfíboles) bajo condiciones de higiene industrial controladas desde su creación en 1981 hasta el momento del corte del estudio, en la totalidad de sus trabajadores activos al momento del corte del estudio, con la intención de aportar información actual del país a la discusión técnica y política respecto de la pertinencia de optar por la prohibición de cualquier uso del asbestos crisotilo y emplear otro tipo de fibras, o la posibilidad de preferir un enfoque preventivo para el uso, tanto del asbestos crisotilo como de otras fibras usadas como sustituto, de forma controlada.

La empresa Tecnología en Cubrimiento, TopTec SA., donde se desarrolló el estudio, contaba con 183 trabajadores a diciembre de 2012, con más de un año de antigüedad, al momento del corte del estudio. Las materias primas utilizadas fueron asbestos crisotilo, cemento, carbonato de calcio, bentonita, sílice, celulosa y agua.

Materiales y métodos

Estudio de corte transversal desarrollado con la totalidad de los trabajadores activos al 31 de diciembre de 2012 con más de un año de antigüedad de la empresa de materiales de fibrocemento TopTec SA., dirigido a establecer la prevalencia de las enfermedades que se han considerado relacionadas con la exposición a asbestos y a observar si se encuentra alguna diferencia en la prevalencia de la enfermedad entre las diferentes cohortes seleccionadas según niveles de exposición acumulada, en relación con el tiempo de exposición y con la historia de consumo de tabaco.

La investigación se consideró sin riesgo ético y fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Manizales.

La población objeto del estudio fueron todos los trabajadores activos al 31 de diciembre de 2012 en la empresa y que hubieran laborado más de un año.

Se analizó el número de años de exposición a crisotilo, la exposición acumulada a crisotilo y el número de años de trabajo, todos durante la permanencia en la empresa. Se indagó y tabuló lo reportado por el trabajador en cuanto a los antecedentes de exposición a asbestos en otras empresas durante toda la vida laboral.

Se consideraron como variables sociodemográficas la edad al momento del corte del estudio y la edad al momento del diagnóstico de las patologías en estudio.

Se consideró el hábito de fumar, respecto del cual se registró el número de años de consumo de tabaco, número de paquetes/año consumidos, tiempo de abandono del hábito al momento del corte del estudio (31 de diciembre de 2012) y tiempo de abandono del hábito al momento del diagnóstico de las patologías en estudio.

Como variable dependiente se consideró el reporte de lectura de la radiografía de tórax con metodología de la Organización Internacional del Trabajo (OIT) para neumoconiosis. Los casos de lecturas 1/0 o menores, se consideraron negativos. Los casos de lectura 1/1 o mayor y/o presencia de placas pleurales, se consideraron sospechosos. Para estos últimos se planteó como variable dependiente el resultado de las pruebas confirmatorias para las patologías relacionadas con el asbesto, tales como resultado de tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), toracoscopia, broncoscopia, biopsia pleural o pulmonar, o anatomía patológica, de acuerdo con lo realizado.

La información se recolectó a partir de los registros de historias clínicas ocupacionales, de los registros de talento humano y de los registros de mediciones ambientales de fibras, y se registraron en una base de datos de Excel que consolidó los resultados de los paraclínicos practicados (radiografías de tórax con lectura acorde con la metodología para lectura de placas para neumoconiosis de la OIT) y los resultados de la exposición acumulada a fibras.

Resultados

No se encontró ningún caso de trabajadores que cursara con las patologías en estudio (no se realizó análisis bivariado entre las variables de interés al encontrar valor de cero para la variable dependiente en todas las series de trabajadores).

Se encontraron 183 trabajadores que cumplieron con los criterios de inclusión (haber trabajado durante un año o más, y estar activos al 31 de diciembre de 2012).

A los 183 trabajadores de la empresa evaluados se les realizaron radiografías de tórax periódicas acordes con las técnicas establecidas en la clasificación de la OIT para radiografías de tórax para neumoconiosis, y todos tuvieron control radiográfico en 2012. Todas las radiografías fueron leídas por dos médicos: un radiólogo y médico ocupacional. Todas las lecturas de las radiografías se reportaron sin evidencias de cambios de neumoconiosis. No hubo ningún caso con hallazgos radiográficos sospechosos de las enfermedades objeto del estudio.

Los 183 trabajadores tenían edades entre los 20 y los 60 años, con un promedio de 41,14 años y desviación estándar de 9,93 años. La mayoría se hallaba entre los 25 y los 54 años (en este rango de edad se encontraron 157 individuos, lo que corresponde al 86% de la población) (figura 1).

La antigüedad de los 183 trabajadores estuvo comprendida entre los 1 y los 30 años, con un

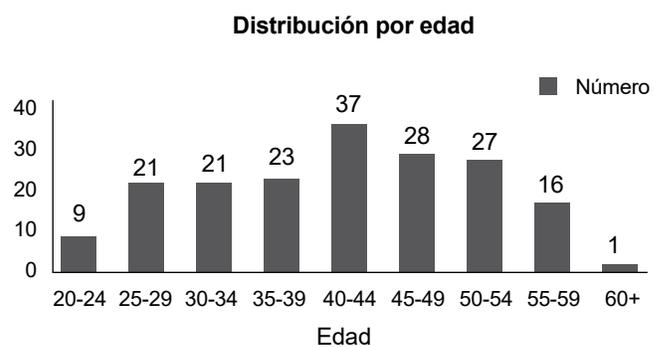


Figura 1. Distribución de trabajadores dentro de los rangos de edad por quinquenios.

promedio de 12,47 años y una desviación estándar de 8,34 años. Con antigüedad superior a 10 años se encontraron 93 individuos (50,8% de la población), en tanto que con antigüedad superior a 20 años se hallaron 44 (24% de la población) (figura 2).

Los 183 trabajadores se encontraron con sumatoria de exposición acumulada de entre un valor mínimo de 0,0 y un valor máximo de 24,96 fibras/ml/años, con un promedio de 1,33 fibras/ml/años y una desviación estándar de 3,1 fibras/ml/años. Se dividieron todos los trabajadores en tres cohortes por grupos de exposición acumulada. En la primera se agruparon todos los trabajadores con niveles de exposición acumulada a fibras inferior a 1 fibra/ml/años, en la segunda se agruparon todos los trabajadores con niveles de exposición acumulada a fibras igual 1 y menor a 10 fibras/ml/años y en la tercera se agruparon todos aquellos con niveles de exposición acumulada a fibras igual o superior a 10 fibras/ml/años. La mayor frecuencia se encontró por debajo de 1 fibra/ml/años, grupo que comprende a 116 trabajadores (63,4%). Entre 1 y 9,99 fibras/ml/años se encontraron 63 trabajadores (34,4%) y con exposición acumulada de 10 fibras/ml/años o más se encontraron 4 trabajadores (2,2%).

Entre los trabajadores con antigüedad entre 10 y 19 años se encontró un promedio de exposición acumulada a 1,11 fibras/cc/años, con un mínimo de 0,0 fibras/ml/años y un máximo de 7,657 fibras/ml/años. Entre los trabajadores con antigüedad de 20 años en adelante se encontró un promedio de exposición acumulada a 3,781 fibras/ml/años, con un mínimo de 1,362 fibras/ml/años y un máximo de 24,963 fibras/ml/años (figura 3).

No hubo ningún caso en el que el trabajador informara antecedentes ocupacionales en los que se pudiera sospechar la exposición a otros agentes neuromoconióticos.

De los 183 trabajadores se encontraron 119 (65%) sin historia de consumo de tabaco.

Se encontraron 64 trabajadores (35%) con historia de tabaquismo, los cuales han fumado entre 1 y 45 años, con una media de 4 años y una desviación estándar de 7,88 años. 37 trabajadores (20,2%) han fumado entre 1 y 4 años, 21 trabajadores (11,5%) han fumado entre 5 y 9 años, 4 trabajadores (2,2%) han fumado entre 10 y 14 años, un trabajador (0,55%) ha fumado entre 15 y 19 años, y un trabajador (0,55%) ha fumado más de 20 años (figura 4).

Entre los fumadores se encuentran 10 trabajadores (5,5%) fumadores activos. Hay 54 exfumadores (29,5%), con un promedio de 3 años de tiempo desde la suspensión del hábito, con desviación estándar de 6,91 años desde la suspensión del consumo.

Los fumadores cuentan con un consumo acumulado promedio de 1,73 paquetes/año y una desviación estándar de 5,42 paquetes/año, con un mínimo de 0,05 y un máximo de 40 paquetes/año. Se encontraron 23 trabajadores con consumo acumulado inferior a 1 paquete/año, 33 trabajadores con consumo acumulado entre 1 y 10 paquetes/año, 5 trabajadores con consumo acumulado entre 11 y 20 paquetes/año, un trabajador con consumo acumulado entre 21 y 30 paquetes/año, y dos trabajadores con consumo acumulado entre 31 y 40 paquetes/año (figura 5).

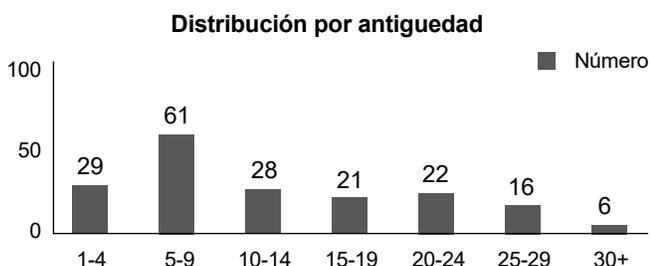


Figura 2. Distribución de trabajadores dentro de los rangos de antigüedad por quinquenios.

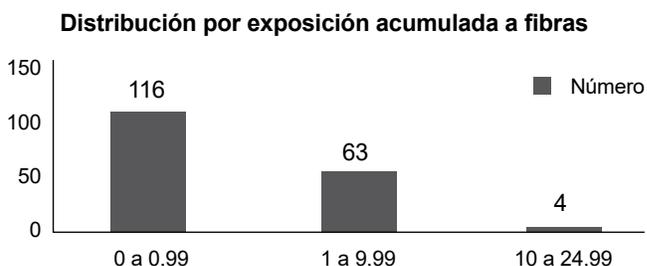


Figura 3. Distribución de trabajadores por exposición acumulada a fibras (fibras/ml/años).

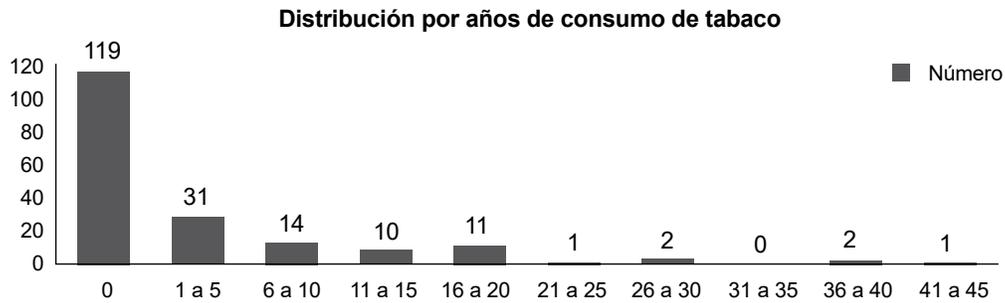


Figura 4. Distribución de trabajadores por número de años de consumo de tabaco, en grupos quinquenales.

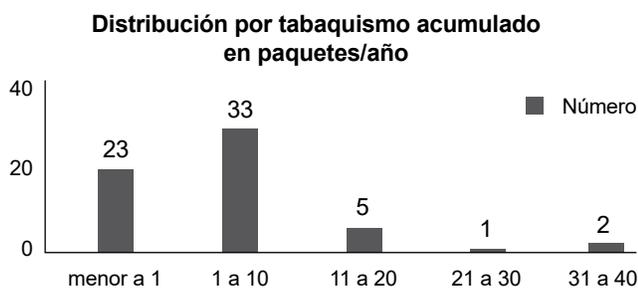


Figura 5. Distribución de trabajadores por consumo acumulado de tabaco, en paquetes/año.

Discusión

Se trató de una población trabajadora estable, con baja rotación y alta antigüedad. La exposición acumulada a fibras de crisotilo mostró unos ambientes de trabajo con exposiciones controladas en la mayoría de los puestos de trabajo, con algunas excepciones en las que se reportaron concentraciones de fibras por encima de los límites permisibles, mediciones elevadas que no persistieron, y a partir de las cuales algunos trabajadores acumularon una exposición cercana a 25 fibras/ml/años. Sin embargo, a pesar de estos casos aislados de alta exposición acumulada (los trabajadores que cuentan con exposición acumulada superior a 10 fibras/ml/año tienen una antigüedad superior a 20 años) y considerando que el promedio de antigüedad supera el umbral del período de latencia de 10 años descrito en la literatura (1) para observar los cambios radiográficos en las patologías derivadas de la exposición a fibras en el aire, no se identificaron

cambios sugestivos de daño pulmonar relacionado con la exposición en ninguno de ellos. Algunos autores consideran un período de latencia de hasta 20 años (5) para exposiciones en ambientes controlados; el estudio contó con un importante número de trabajadores en la serie analizada con este nivel de antigüedad (44 trabajadores, 24% de la población), en los que no se hicieron hallazgos sugestivos de las patologías objeto del estudio. Estos trabajadores tuvieron un promedio de exposición acumulada a fibras de 3,781 fibras/ml/años, con un valor mínimo de 1,362 fibras/ml/años y un valor máximo de 24,963 fibras/ml/años.

Respecto del tabaquismo se reportaron 119 trabajadores (65%) sin historia de consumo de tabaco, 54 exfumadores (29,5%) y 10 fumadores activos (5,5%). Los fumadores tuvieron un consumo acumulado de tabaco promedio de 1,73 paquetes/año. Al comparar la prevalencia actual del consumo de tabaco en la empresa (5,5%) con la población general, se encontró un valor muy por debajo de lo reportado para la población colombiana del 23,5% para hombres y 21% para mujeres (24) (el 93,6% de los trabajadores de la empresa son hombres y el 6,4% mujeres). En TopTec SA. se llevan a cabo actividades periódicas de capacitación y fomento contra el consumo de tabaco y se prohíbe su consumo al interior de la institución. La diferencia en el consumo activo actual en la empresa y la tasa de exfumadores (29,5%), podría suponerse relacionada con las actividades que se han desarrollado con el fin de desmotivar su consumo.

Los procesos productivos de TopTec SA. se han desarrollado desde el inicio de las actividades productivas, en 1981, y hasta la fecha del corte del estudio, empleando fibras de asbesto, exclusivamente crisotilo, manteniendo los puestos de trabajo bajo condiciones controladas a través de medidas de higiene industrial tales como sistemas de control local por aspiración (en los lugares donde se ingresan las fibras al proceso productivo y en la transformación de placas) y mediante la operación en húmedo en el resto de procesos. Se ha comprobado la efectividad del control mediante mediciones periódicas (anuales y semestrales) de las concentraciones de fibras en el aire del ambiente de trabajo, con lo que se ha evidenciado que el nivel de concentración de las fibras se ha mantenido, con dos excepciones, en la totalidad de los puestos y en la totalidad de las mediciones, por debajo del límite permisible. Se han empleado elementos de protección certificados para uso en ambientes con fibras de asbestos para controlar los riesgos derivados de posibles fallos en las máquinas, en los procesos o por errores de los trabajadores.

Es posible concluir que, en el caso de los trabajadores activos de TopTec SA., a la fecha del corte del estudio, las medidas de higiene ocupacional implementadas desde el inicio del proceso productivo de la empresa, tales como uso de un mineral considerado por algunos como menos riesgoso, así como su uso en condiciones de ambientes controlados a través de las medidas recomendadas por los expertos (métodos de ventilación local por aspiración, métodos de trabajo húmedos) han permitido contar con una población trabajadora activa libre de patologías relacionadas con la exposición a las fibras de la materia prima. Por otro lado, las medidas adicionales implementadas, tales como la educación para la prevención respiratoria y el control del hábito del tabaquismo, podrían estar complementando las actividades de prevención y, por lo tanto, contribuyendo a los resultados positivos encontrados.

Al comparar los resultados de este estudio con otros similares disponibles en la literatura, se encuentra que lo descrito por autores como Sichletidis et al. (22), y Newhouse y Sullivan (23) se repite en TopTec. Estos resultados permiten concluir que no

puede descartarse la posibilidad de mantener trabajadores libres de las consecuencias nocivas para su salud derivados de la exposición a las fibras de asbesto crisotilo cuando se desarrollan las actividades laborales bajo la aplicación de las medidas de higiene industrial recomendadas.

Como corolario puede mencionarse que el estudio aporta a los conceptos de trabajo seguro, apoyando al criterio de que los peligros son generadores de riesgos en la medida en que no se controlen y que los riesgos pueden prevenirse mediante la aplicación de los métodos de trabajo seguro.

Se recomienda continuar las labores en la empresa donde se desarrolló el estudio bajo las medidas de higiene industrial consideradas efectivas para prevenir la aparición de enfermedades respiratorias relacionadas con la exposición a material particulado en el aire. Así mismo, se recomienda mantener en aplicación las medidas actuales de vigilancia epidemiológica ocupacional respiratoria con el fin de garantizar el diagnóstico precoz de cualquier patología posiblemente relacionada con la exposición a material particulado en el aire, en cuyo caso se propone intervenir la exposición de manera inmediata para evitar la aparición de nuevos casos.

Se sugiere, adicionalmente, ampliar la presente investigación mediante la evaluación del estado de salud de los trabajadores retirados y que hayan trabajado un período de tiempo significativo en la empresa, con el fin de confirmar o descartar la presencia de algún caso de patología no reportado que pudiera tener relación con la exposición a las fibras de crisotilo durante su actividad laboral en la empresa.

Financiación y conflictos de interés

Para el desarrollo de la investigación no se contó con ningún tipo de auspicio económico; todos los costos de la investigación fueron asumido por el autor principal.

El programa de vigilancia epidemiológica respiratoria de la empresa donde se desarrolló el estudio se lleva a cabo con apoyo de la ARL, aseguradora del Sistema General de Riesgos Laborales, con autonomía de la empresa.

El autor principal ejerce la Medicina Ocupacional en la empresa objeto del estudio, por lo que sus observaciones podrían estar sesgadas por su visión interna de la empresa.

Las lecturas radiográficas son elaboradas en primera instancia por un Médico Radiólogo vinculado a una IPS de radiología externa, no vinculada de ninguna manera a la empresa donde se desarrolla el estudio. Los costos de las radiografías hechas dentro de los exámenes periódicos y la gestión administrativa de su realización fueron asistidos por la entidad aseguradora del Sistema General de Riesgos Laborales a la que están afiliados los trabajadores.

El coautor es un Médico del ámbito académico que no presenta vínculo de ningún tipo con la empresa en la que se desarrolla el estudio, por lo que no declara ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Baxter PJ, Aw TCh, Cockcroft A, Durrington P, Harrington JM. Hunter's diseases of occupations. 9th. ed. Londres: Ed. Arnold; 2000. p. 686-96.
- Tossavainen A. El asbesto en el mundo: producción, uso e incidencia de las enfermedades relacionadas con el asbesto. *Ciencia y Trabajo*. 2008(27):7-13.
- Albuquerque H.. Aspectos sobre la producción del amianto, exposición y vigilancia de los trabajadores expuestos al amianto en Brasil. *Ciencia y Trabajo* 2008(27):11-7.
- Mujica N, Arteta JM. Asbesto en Venezuela. *Ciencia y Trabajo* 2008(27):21-4.
- Martínez C, Quero A, Isidro I, Rego G. Enfermedades pulmonares producidas por inhalación de polvos inorgánicos. *La Medicina Hoy*. s. f. 2001. [Acceso 31 Jul 2014] Disponible en <http://test.elsevier.es/ficheros/sumarios/1/61/1397/34/1v61n1397a13016709pdf001.pdf>
- G Luis, C Hernández, C Rubio, I Frias, A Gutiérrez, A Harisson. Toxicología del asbesto. *Cuad Med Forense*. 2009; 15(57):207-13.
- Contreras G. Enfermedades pulmonares relacionadas con la exposición a asbesto. *Cienc Trab*. 2006;8(21):117-21.
- Algranti E. Editorial. El Simposio Latinoamericano del Asbesto (ASLAC). *Ciencia y Trabajo*. 2008(27):A1.
- Yarborough C. The risk of mesothelioma from exposure to chrysotile asbestos. *Curr OP Pulmonary Med*. 2007;13(4):334-38.
- Yarborough C. Chrysotile as a cause of mesothelioma: an assessment based on Epidemiology. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(2):165-87.
- Prieto S. *Ciencia y Trabajo* 2008(27):18-20. Algunas consideraciones sobre el uso del asbesto en la república de Cuba. *Ciencia y Trabajo* 2008(27):18-20.
- Attaran A, Boyd DR, Stanbrook MB. Asbestos mortality: a Canadian export. *CMAJ*. 2008;179(9):871-2.
- Banks DE, Shi R, McLarty J, Cowl CT, Smith D, Tarlo SM, et al. American College of Chest Physicians Consensus Statement on the Respiratory Health Effects of Asbestos. Results of a Delphi Study. *FCCP. CHEST* 2009;135(6):1619-27.
- Selikoff IJ, Churg J, Hammond C. Asbestos Exposure and Neoplasia. *JAMA*. 1964;188(1):22-6.
- Powell MR. The 1983-84 Suspensions of EDB under FIFRA and the 1989 Asbestos Ban and Phase out Rule under TSCA: Two Case Studies in EPA's Use of Science. Discussion Paper. Resources for the Future March 1997.
- Crump KS, Farrar DB. Statistical analysis of data on airborne asbestos levels collected in an EPA survey of public buildings. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1989;10(1):51-62.
- Harari R. El asbesto en Ecuador: el día después. *Ciencia y Trabajo* 2008(27):25-30.
- Marsili D, Comba P, Bruno C, Calisti R, Marinaccio A, Mirabelli D, et al. La prevención de las patologías del asbesto: perspectivas operativas de la cooperación italiana con los países de América latina. *Rev Salud Pública*. 2010;12(4): 682-92.
- Reglamento de higiene y seguridad del crisotilo y otras fibras de uso similar. Resolución 007 del 2 de noviembre de 2011. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.
- Marsili D. La globalización del riesgoso asbesto. Cooperación Científica Italia Ecuador. La Prevención de la Patología del Amianto: un Problema de Salud Pública. Quito, Roma, 2009;43:31-55.
- Berry G. Mortality and cancer incidence of workers exposed to chrysotile asbestos in the friction-products industry. *Ann Occup Hyg*. 1994;38(4):539-46.
- Sichletidis L, Chloros D, Spyrtos D, Haidich AB, Fourkiotou I, Kakoura M, et al. Mortality from occupational exposure to relatively pure chrysotile: a 39-year study. *Respiration*. 2009;78:63-8.
- Newhouse ML, Sullivan KR. A Mortality study of workers manufacturing friction materials. *Br J Ind Med*. 1989;46:176-9.
- Valdes-Salgado R, Hernández-Ávila M, Sepúlveda-Amor J. El consumo de tabaco en la región americana: elementos para un programa de acción. *Salud Pública Mex*. 2002;44(1):125-35.

Manejo quirúrgico de las fracturas costales: experiencia en un centro de referencia

Surgical management of rib fractures: experience at a referral center

MAURICIO VELÁSQUEZ, MD.⁽¹⁾; VIVIANA OROZCO-MARTÍN, MD.⁽²⁾

Resumen

INTRODUCCIÓN: las fracturas costales múltiples son frecuentes en el trauma torácico y se asocian con alta morbilidad y mortalidad. Su tratamiento quirúrgico ha mostrado reducir las complicaciones respiratorias, el tiempo de hospitalización, el dolor, la incapacidad funcional de los pacientes y la mortalidad.

OBJETIVO: evaluar los resultados del manejo quirúrgico de los pacientes con fracturas costales múltiples.

METODOLOGÍA: se hizo un estudio descriptivo de tipo prospectivo entre enero de 2011 y mayo de 2016, en el que se operaron 78 pacientes y se dividió la cohorte en dos grupos a fin de comparar dos periodos de tiempo en el manejo de estos pacientes e identificar si existen diferencias en los desenlaces.

RESULTADOS: existe una curva de aprendizaje no solo en el grupo quirúrgico que efectúa el procedimiento sino en todo el grupo médico que maneja los pacientes con fracturas costales múltiples.

Palabras clave: fracturas costales múltiples, trauma torácico, fijación, tórax inestable.

Abstract

INTRODUCTION: multiple rib fractures are common in chest trauma, and are associated with high morbidity and mortality rates. Surgical treatment of rib fractures has been shown to reduce respiratory complications, length of hospital stay, pain, functional disability, and mortality.

OBJECTIVE: to evaluate the results of surgical management of patients with multiple rib fractures.

METHODOLOGY: a descriptive, prospective study was carried out over the period from January 2011 to May 2016, during which 78 patients were operated. The cohort was divided in two groups, in order to compare two periods of time in the management of these patients, and thus to identify whether there were differences in the outcomes.

RESULTS: there is a learning curve, not only in the surgical group who perform the procedure, but also in the whole medical group in charge of patients with multiple rib fractures.

Keywords: multiple rib fractures, chest trauma, fixation, unstable chest wall.

⁽¹⁾Cirugía de Tórax. Línea de Investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

⁽²⁾Médica Rural de Investigación. Fundación Valle del Lili. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Correspondencia: Mauricio Velásquez, correo electrónico: mauriciovelasq@yahoo.com

Recibido: 04/09/16. Aceptado: 30/09/16.

Introducción

Las lesiones torácicas son comunes en los pacientes politraumatizados; causan un 20 a 25% de todas las muertes traumáticas cada año en los Estados Unidos (1-3).

El tórax inestable, definido mediante radiología como tres costillas consecutivas fracturadas en dos o más segmentos y en cuanto a clínica cuando se presenta movimiento paradójico de un segmento de la pared torácica (4), se da aproximadamente en el 1 al 5% de los pacientes con fracturas costales; sin embargo esta últimas se definen como tres o más costillas consecutivas fracturadas con desplazamiento severo y/o implosión de la pared torácica (5), son más frecuentes, en cuanto a clínica se comportan como tórax inestable y ambas entidades pueden ser responsables de una mortalidad hasta del 30 al 40% con efectos a largo plazo, como alteración en las pruebas de función pulmonar, dolor torácico crónico y sensación de disnea en un poco más de la mitad de los pacientes (1-3).

Por tradición, el manejo de los pacientes con fracturas costales múltiples había sido médico y se ingresaba al paciente a una unidad de cuidado intensivo, en tanto que el manejo quirúrgico quedaba relegado a casos muy seleccionados, entre ellos tórax inestable, incapacidad para retirar la ventilación mecánica y dolor sin respuesta al manejo médico (2, 4). Sin embargo, nuevos estudios demuestran que el manejo quirúrgico precoz es fundamental para una recuperación mejor y más rápida, además de la disminución de la estancia en cuidados intensivos y hospitalaria (3, 5, 6). En tal sentido, se presenta la experiencia en el manejo quirúrgico del paciente con fracturas costales múltiples en una institución de cuarto nivel de atención en Cali, Colombia.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de tipo prospectivo de los pacientes operados por tórax inestable entre enero de 2011 y mayo de 2016 en la Fundación Valle del Lili, una institución de cuarto nivel de complejidad.

Se incluyeron mayores de 18 años que tuvieran traumatismo cerrado o abierto de la pared del tórax, y dos o más fracturas costales que provocaran cualquiera de las siguientes situaciones para considerarlo como tórax inestable:

- Falla en el destete de la ventilación mecánica.
- Movimiento paradójico del tórax.
- Dolor severo o incapacitante para actividades simples como comer, orinar, toser, sentarse en el borde de la cama.
- Falla en las medidas analgésicas endovenosas, de anestesia regional o conductiva.
- Colapso de un hemitórax.
- Desplazamiento costal severo.
- Evidencia de penetrancia de las fracturas costales al tórax.

Se excluyeron aquellos que por alguna razón hubieran sido llevados a toracotomía y durante el procedimiento se les hubieran fijado las fracturas costales con cualquier método.

Se registraron variables demográficas y otras de interés como: tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria, estancia en unidad de cuidado intensivo, lesiones asociadas, número de costillas fracturadas, necesidad y duración de la ventilación mecánica (invasiva y no invasiva), y complicaciones relacionadas con el diagnóstico y el procedimiento. La cohorte se dividió a la mitad, conformando dos grupos para comparar dos periodos en el manejo de estos pacientes e identificar si existen diferencias en los desenlaces una vez se ha ganado experiencia en el manejo de esta patología.

Para el manejo quirúrgico se utilizó una técnica quirúrgica con un abordaje planeado según el sitio de las fracturas, haciendo incisiones limitadas en la pared del tórax siempre que fuera posible y tratando de preservar la musculatura extrínseca del mismo. Se utilizó el material de osteosíntesis costal de la casa Alemana MedXpert GmbH conocido como sistema STRATOS®.

Resultados

Durante el período descrito se operaron 78 pacientes de los cuales 65 (83%) fueron hombres y en su mayoría fueron llevados a cirugía urgente, principalmente a causa de accidentes de tránsito (tabla 1).

Se reportó una mediana de 6 costillas fracturadas: 6 en el grupo uno y 7 en el grupo dos sin diferencia entre ambos ni según el lado afectado. En cuanto a las lesiones asociadas hubo mayor presencia de fracturas del esternón, contusión pulmonar y lesiones en las extremidades en el grupo uno, así como mayor presencia de neumotórax en el grupo dos. Las demás características de las lesiones se resumen en la tabla 2.

No hubo diferencia estadística en cuanto a los días que transcurrieron entre el trauma y el momento de la cirugía, con una mediana de 2 días (tabla 3). Adicionalmente, hubo mayor número de pacientes con tórax inestable en el grupo uno aunque no se encontraron diferencias significativas en el número de costillas operadas ni en el de clips utilizados (tabla 3).

La estancia hospitalaria no tuvo diferencias entre los grupos con una mediana de 6 días (tabla 4). La

necesidad de unidad de cuidado intensivo postoperatorio fue menor en el grupo dos aunque no alcanzó una diferencia significativa. La mediana de estancia en unidad de cuidado intensivo, así como los días de ventilación mecánica pre- y postoperatoria, no tienen diferencias estadísticamente significativas aunque hubo una tendencia a tener un día menos en la mediana de necesidad de ventilación mecánica reflejado en el grupo dos que requirió menos días de ventilación mecánica postoperatoria. Tampoco se encontraron diferencias en la morbilidad ni en la mortalidad de los pacientes operados.

Discusión

El tórax inestable es una entidad poco frecuente entre los pacientes con trauma de la pared torácica, sin embargo las fracturas costales múltiples son mucho más comunes y pueden comportarse clínicamente con una alta morbilidad, como un tórax inestable (1-5).

Hasta hace muy poco se aceptaba ampliamente que los pacientes con fracturas costales múltiples solo requerían manejo médico en cuidado intensivo y que en muy pocas ocasiones tenían indicación de

Tabla 1. Datos demográficos.

Variable, n(%)	n=58	n=20	p valor
Sexo			
Masculino	50 (86.2)	15 (75)	0.246**
Tipo de procedimiento			
Urgente	40 (69)	14 (70)	0.931**
Programado	0 (0)		
Remisión	18 (31)	6 (30)	0.931**
Mecanismo de trauma, n (%)			
Accidente automovilístico	35 (60)	9 (45)	0.193**
Caída	14 (24)	9 (45)	0.193**
Deporte	4 (7)	2 (10)	0.193**
Violencia	5 (9)	0 (0)	0.193**

* Test Mann-Whitney U.

** Test Pearson-Chi².

Tabla 2. Características del trauma.

Variable	Grupo 1 n=39	Grupo 2 n= 39	p valor
Características fracturas			
Número de costillas rotas, mediana (RIC)	6 (4-8)	6 (5-8)	0.6460
Número de fracturas costales, mediana (RIC)	6 (4-9)	7 (5-8)	0.9118
Derecho, n (%)	14 (36)	11 (28.2)	0,493
Izquierdo, n (%)	20 (51.2)	25 (64.1)	0,493
Bilateral, n (%)	5 (13)	3 (8)	0,493
Lesiones asociadas, n (%)			
Torácicas, n (%)			
Esternón	4 (10.2)	2 (5.1)	0,395
Clavícula	1 (2.5)	5 (13)	0,089
Contusión pulmonar	15 (38.4)	9 (23)	0,141
Hemotórax	18 (46.1)	19 (49)	0,821
Neumotórax	7 (18)	17 (43.5)	0,014
Corazón	1 (2.5)	0(0)	0,314
Abdominales, n (%)			
Hígado	1 (2.5)	2 (5.1)	0,556
Riñón	1 (2.5)	1 (2.5)	0,986
Cerebro, n (%)	3 (8)	4 (10.2)	0,692
Columna, n (%)	0 (0)	2 (5.1)	0,152
Extremidades, n (%)	7 (18)	5 (13)	0,531

manejo quirúrgico (7, 8). Incluso en una publicación reciente de una cohorte del *National Trauma Data Bank* de los Estados Unidos, de 354.945 pacientes con trauma torácico, solo 3.467 (1%) tenían un tórax inestable, pero fue más llamativo que solo 24 (0,7%) casos fueron llevados a cirugía (2). Este hecho lo explican porque los datos se recogieron durante los años 2007 a 2009, período en el que todavía no se conocían las ventajas del manejo quirúrgico, no se tenían y estaban a penas en desarrollo los materiales y dispositivos dedicados para las fracturas costales y estaban en elaboración los trabajos que han demostrado la superioridad del manejo quirúrgico frente al tradicional manejo médico.

Varios ensayos clínicos (5, 9-11) han demostrado que el manejo quirúrgico tiene enormes ventajas frente al médico e incluso existen metaanálisis (12, 13) que muestran disminución en los días de ventilación mecánica, en la estancia hospitalaria, en la mortalidad y en las complicaciones relacionadas con la ventilación mecánica en los pacientes llevados a cirugía.

Recientemente, nuestro grupo publicó la experiencia del manejo médico vs. quirúrgico en pacientes con fracturas costales múltiples (6) y obtuvo hallazgos similares a los descritos tanto en los ensayos clínicos como en los metaanálisis; no obstante, en vista de que esta ha sido una terapia novedosa no

solo porque se debe tener un nuevo enfoque de manejo tanto en las unidades de trauma, como en las unidades de cuidado intensivo y los grupos de cirugía, y porque además ahora se cuenta con nuevos materiales y diseños en los dispositivos para fijar las fracturas costales, se consideró que debía existir una curva de aprendizaje y por esto se tomó la decisión de dividir la cohorte en dos grupos. Con base en los resultados no hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a las características y severidad del trauma (tabla 2), excepto por una mayor presencia de neumotórax en el grupo dos ni en cuanto a la indicación y las características del procedimiento

realizado (tabla 3). Se debe resaltar que en el grupo dos, 4 pacientes no fueron llevados a UCI y además se encontraron tendencias (tabla 4), que si bien no logran la significancia estadística, sugieren una mejor evolución, como son un día menos de estancia en UCI (3 vs. 2 días) y la necesidad de ventilación mecánica postoperatoria (3 vs. 2 días), lo cual se puede explicar porque algunos pacientes fueron operados el mismo día del ingreso a la institución y el control del dolor fue adecuado, evitándose el ingreso a la UCI y pudiéndose manejar en el servicio de hospitalización general. Estos resultados sugieren que existe una curva de aprendizaje no solo en el grupo

Tabla 3. Características del procedimiento.

Variable	Menores de 65 años n=58	Mayores de 65 años n=20	p valor
Días entre el trauma y el procedimiento, mediana (RIC)	2 [1-4]	2 [1-4]	0.821*
Indicación de cirugía, n (%)			
Tórax inestable	14 (24)	8 (40)	0.174**
Dolor agudo	44 (76)	12 (60)	0.174**
Número de costillas fijadas, mediana (RIC)	4 (4-5)	5 (4-6)	0.056 *
Número de clips usados, mediana (RIC)			
Número de barras usadas, mediana (RIC)			

* Test Mann–Whitney U

** Test Pearson- χ^2

Tabla 4. Resultados.

Variable	Menores de 65 años n=58	Mayores de 65 años n=20	p valor
Estancia hospitalaria (días), mediana (RIC)	6 [5-9]	6 [5-12]	0.662*
Requerimiento de UCI			
Estancia en UCI (días), media (\pm)	2 [1-5]	3 [2-7]	0.1498*
Requerimiento de ventilación mecánica, n (%)	17 (29.3)	7 (35)	0.615**
Días de ventilación mecánica, mediana (RIC)	5 [4-14]	6 [3-25]	0.949*
Días de ventilación mecánica después de la cirugía, mediana (RIC)	3 [1-4]	2 [1-14]	0.723*
Morbilidad, n (%)	8 (14)	4 (20)	0.507**
Mortalidad, n (%)	0 (0)	1 (5)	0.087**

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo; RIC: Rango Intercuartil

* Test Mann–Whitney U

** Test Pearson- χ^2 .

quirúrgico que lleva a cabo el procedimiento sino en todo el grupo médico que maneja los pacientes con fracturas costales múltiples; como lo resaltan Pieracci et al. (5) el tiempo ha permitido refinar todo el manejo demostrando resultados comparables con la literatura mundial.

Conclusiones

Las fracturas costales múltiples son una entidad con alta morbimortalidad, en cuyo caso el manejo quirúrgico ha demostrado mejorar los desenlaces. El refinamiento del abordaje ha permitido mejorar aun más los desenlaces, hecho que se ha traducido en menores tiempos de estancia hospitalaria así como en la unidad de cuidado intensivo, además de la necesidad de ventilación mecánica con obvia disminución en las complicaciones relacionadas tanto con el traumatismo como con el procedimiento y su manejo posterior. Se requieren más estudios con un mayor número de pacientes, que permitan ajustar aún más las indicaciones precisas para el manejo quirúrgico, al igual que el mejor momento y las contraindicaciones para llevarlo a cabo.

Bibliografía

- Kiraly L, Schreiber M. Management of the crushed chest. *Crit Care Med.* 2010;38:s469-77.
- Dehghan N, de Maestral C, McKee M, Schemitsch E, Nathens A. Flail chest injuries: A review of outcomes and treatment practices from the national trauma data bank. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76:462-8.
- Ziegler D, Agarwal N. The morbidity and mortality of rib fractures. *J Trauma Acute Care Surg.* 1994;37:975-9.
- Nirula R, Mayberry J. Rib fracture fixation: Controversies and technical challenges. *Am Surg.* 2010;76:793-802.
- Pieracci F, Lin Y, Rodil M, Synder M, Herbert B, Tran DK, et al. A prospective, controlled clinical evaluation of surgical stabilization of severe rib fractures. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80:187-94.
- Velasquez M, Ordóñez C, Parra M, Domínguez A, Puyana J. Operative versus nonoperative management of multiple rib fractures. *Am Surg.* 2016(3):82:e103-5.
- Nirula R, Diaz JJ Jr, Trunkey D, Mayberry J. Rib fracture repair: Indications, technical issues, and future directions. *World J Surg.* 2009;33(1):14-22.
- Simon B, Ebert J, Bokhari F, Capella J, Emhoff T, Hayward T et al. Eastern Association for the surgery of Trauma: Management of pulmonary contusion and flail chest: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(5suppl4):S351-61.
- Tanaka H, Yukioka T, Yamaguti Y, Shimizu S, Goto H, Matsuda H, et al. Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? A prospective randomized study of management of severe flail chest patients. *J Trauma.* 2002;52:727-32.
- Granetzny A, Abd El-Aal M, Emam E, Shalaby A, Boseila A. Surgical versus conservative treatment of flail chest. Evaluation of the pulmonary status. *Int Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4:583-7.
- Marasco S, Davies A, Cooper J, Varma D, Bennet V, Nevill R, et al. Prospective Randomized Controlled Trial of operative rib fixation in traumatic flail chest. *J Am Coll Surg.* 2013;216(5):924-32.
- Slobogean G, MacPherson C, Sun T, Pelletier M, Hameed S. Surgical fixation vs. nonoperative management of flail chest: A meta-Analysis. *J Am Coll Surg.* 2013;216:302-11.
- Leinicke J, Elmore L, Freeman B, Colditz G. Operative management of rib fractures in the setting of flail chest. *Ann Surg.* 2013;258(6):914-21.

Anticuerpos monoclonales para el manejo del asma: de las guías a la medicina personalizada

Monoclonal antibodies for asthma management: from guides to personalized medicine

DIANA L. SILVA E. MD.^(1,2); LUIS FERNANDO RAMÍREZ Z., MD.^(1,2);
CARLOS DANIEL SERRANO R., MD.^(1,2)

Resumen

El asma es una enfermedad multifactorial y compleja, con diferentes grados de riesgo y gravedad, así como de respuesta al tratamiento. La mayoría de veces, los medicamentos disponibles son efectivos en el asma grave; sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que no responde al tratamiento que sugieren las guías. En los últimos años ha venido investigándose el papel de moléculas inflamatorias que contribuyen a la fisiopatología del asma, y muchas de ellas se han considerado posibles dianas en el manejo del asma grave. Como consecuencia de esto, se han desarrollado algunos anticuerpos monoclonales que han probado su efectividad en el tratamiento de la enfermedad. El estudio de estas nuevas terapias ha permitido a su vez identificar nuevas vías inflamatorias específicas. Este artículo pretende dar una visión crítica de las guías actuales para el manejo del asma grave, así como discutir su tratamiento actual y futuro, a la luz de las nuevas evidencias moleculares. Mediante una caracterización adecuada, se podrán reconocer diferentes fenotipos que a su vez están asociados con un determinado biomarcador, el cuál deberá utilizarse para seleccionar el tratamiento que pueda ofrecer la mayor efectividad en estos pacientes. De esta forma, el tratamiento estará dirigiéndose hacia una medicina personalizada.

Palabras clave: asma grave, guías de manejo, anticuerpos monoclonales, fenotipos, endotipos, interleucinas 4, 5, 13, linfoproteína tímica estromal, biomarcadores.

Abstract

Asthma is a multifactorial and complex disease, with different degrees of risks and severity, as well as the response to treatment. Medications currently available are mostly effective in severe asthma; nonetheless, there is a percentage of patients that have no response to the treatment that guidelines suggest in their recommendations. In the last years there has been researches in inflammatory molecules that contribute in asthma physiopathology and a lot of them have been considered to be possible targets in the management of severe asthma.

As a consequence of this, a few monoclonal antibodies have been developed evidencing their effectiveness in the treatment of the disease. The study of these new therapies has allowed the identification of specific inflammatory pathways. This article pretends to offer a critical perspective of the current guidelines for the management of severe asthma, as well to discuss current treatments and the future in spot of the new molecular evidences. Through an adequate characterization, different phenotypes will be recognised and associated with a determinate biomarker, and should be used to select the treatment that can offer the highest effectiveness in this patients. In this way, the treatment will be directed to a personalized medicine.

Keywords: severe asthma, monoclonal antibodies, treatment, phenotype, endotype, IL-4, IL-13, TSLP, IL-5, biomarker.

⁽¹⁾Unidad de Alergia. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

⁽²⁾Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Correspondencia: Carlos Daniel Serrano, correo electrónico: cdserranoreyes@gmail.com

Recibido: 30/10/16. **Aceptado:** 15/11/16.

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por una inflamación crónica de la vía aérea. Las guías GINA indican que el control de la inflamación es clave para el manejo y por consiguiente es la prioridad en el tratamiento. El asma grave representa buena parte del gasto sanitario, con una repercusión significativa en la calidad de vida de los pacientes, de ahí que la identificación y el tratamiento correcto pueden ayudar al control de las exacerbaciones y del proceso inflamatorio, mejorando así el impacto personal, social y económico de la enfermedad (1).

En la fisiopatología del asma intervienen múltiples procesos mediados por diversas citocinas y células que hacen que la inflamación se perpetúe en el tiempo y, por ende, el manejo se ha direccionado hacia el control de ésta mediante el uso de corticoides, los cuales han significado un cambio dramático en el control de la enfermedad. Sin embargo, estos fármacos actúan de una forma inespecífica sobre diversos mediadores. Por esto, es muy importante destacar que el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales podría traer consigo un cambio significativo en la manera de tratar la enfermedad, reforzándose así la idea esencial de una medicina personalizada.

En 1984, los investigadores Jerne, Köhler y Milstein, recibieron el premio Nobel de Medicina por su trabajo de fusión de células plasmáticas con las de mieloma múltiple, lo que permitía la generación de anticuerpos específicos con la información genética adecuada, pero a una velocidad elevada. En los años subsiguientes se comenzaron a publicar estudios que utilizaron inmunoglobulinas sintetizadas a partir de esta nueva tecnología, con moléculas diana específicas, como la endotoxina de las bacterias gramnegativas en la sepsis, demostrando un beneficio inicial. Posteriormente, el concepto de la medicina personalizada comenzó a tomar forma y es por ello que, en los últimos años, la investigación biomédica se ha centrado en profundizar en los mecanismos moleculares que subyacen a diversas patologías, así como en la producción de nuevos fármacos que actúen en puntos cruciales de cascadas inmunológicas específicas. De esta forma, hoy en día los anticuerpos monoclonales constituyen una alternativa terapéutica

efectiva y segura en muchas enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, el cáncer y el asma, y se vislumbran como una opción esperanzadora en muchas otras. El reto ahora consiste en no perderse en la gran variedad de estudios clínicos que se pueden encontrar en la literatura, así como en lograr conectar un paciente en particular con el manejo apropiado basado en la evidencia.

Visión crítica de las guías y del tratamiento actual

¿Es adecuado y suficiente el manejo basado en el control y/o la gravedad?

Los grandes estudios sobre asma grave han expandido el conocimiento en cuanto a las diversas características de la enfermedad. La gravedad se define como el requerimiento de corticoides sistémicos más de dos veces en año, la necesidad de al menos una hospitalización, el ingreso previo a una unidad de cuidado intensivo, la necesidad de ventilación mecánica en el año previo, la alteración de la función pulmonar determinada por un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) menor al 80% del predicho en presencia de una capacidad vital forzada (CVF) inferior a los límites normales después de la administración de broncodilatador, o el uso de altas dosis de corticoides inhalados y agonistas beta-2 de acción prolongada sin lograr el control de los síntomas (2). De hecho, se estima que un 50% de los pacientes no están bien controlados a pesar de recibir tratamiento óptimo, y que un 5-10% no responden al tratamiento. Además, recibir dosis altas de corticoides inhalados o sistémicos conlleva la posibilidad de presentar efectos adversos inherentes, lo cual implica una afectación de la calidad de vida adicional por la suma de otras enfermedades secundarias (3).

Las guías GINA se basan en la evidencia y muchas de las decisiones terapéuticas que proponen derivan de estudios que cumplen con todos los criterios de validez científica. Sin embargo, es posible que los pacientes seleccionados, quienes cumplen con rigor ciertas características para la inclusión, no sean el fiel reflejo del paciente que el clínico aborda rutinariamente. Las guías sugieren pautas de manejo

según la gravedad y el control, la dinámica de los síntomas y la función pulmonar, pero éstas van dirigidas a la población total de pacientes con asma (1). En este sentido, siempre habrá un porcentaje de pacientes que, o bien reciben un tratamiento sub óptimo (incluso con el uso de medicamentos de primera línea), o que permanecen sin respuesta a pesar de estar encasillados en el escalón de mayor gravedad. Finalmente, las guías no se basan en las características de la inflamación específica relacionada con los distintos fenotipos, que son los que podrían definir con mayor precisión cuál sería el tratamiento ideal para contrarrestar un mecanismo fisiopatológico específico (4).

No parece suficiente entonces, establecer un manejo basándose únicamente en la gravedad, ya que existen diversos aspectos que surgen desde el propio concepto de que el asma es una enfermedad heterogénea y con diferentes bases moleculares y genéticas, por lo que encasillar a un paciente dentro de un parámetro general, puede reducir también sus opciones terapéuticas (5).

Por otro lado, el control del asma grave supone un reto para los especialistas en Alergología y Neumología por el alto impacto de esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes.

Las guías GINA establecen niveles de control de la enfermedad según la respuesta al tratamiento, así: bien controlada, parcialmente controlada, y no controlada. No obstante, se puede diferir en cuanto a qué cantidad de pacientes catalogados en alguno de los grados, realmente corresponde a otro, teniendo en cuenta que probablemente un asma parcialmente controlada, en realidad es un asma no controlada y esto tiene implicaciones terapéuticas. En la práctica diaria podría decirse que no pueden establecerse términos medios para definir el manejo. Algunos pacientes persisten sin control a pesar de las recomendaciones terapéuticas establecidas, lo cual permite inferir que, al igual que con la gravedad, existen otros aspectos que deben evaluarse desde la fisiopatología de la enfermedad y no solo basándose en el grado de control de ésta. Adicionalmente, la clasificación fundamentada en el control es muy estricta y está pobremente documentada.

¿Es importante abordar el fenotipo?

Es claro el hecho de que algunas características se pueden identificar en algunos pacientes asmáticos y no en otros; de allí surge el concepto de “fenotipo”, el cual se define como la presencia de diferentes características que son producto de la interacción de los genes con el medio ambiente. En el asma, se han utilizado múltiples estrategias para determinar fenotipos, como por ejemplo las relacionados con las características clínicas (gravedad, limitación de flujo aéreo, edad de inicio, etc.); con los desencadenantes (alergia, aspirina, obesidad, etc.); o con características fisiopatológicas (por ej. patrón de inflamación: eosinofílica, neutrofílica). Se acepta que puede existir solapamiento entre ellos y que un mismo paciente puede migrar de manera transitoria o definitiva de un fenotipo a otro. El reto, por tanto, consiste en determinar en cada paciente estas características individuales (3).

Hace varios años, Chung y Adcock (6), publicaron una revisión sobre los grandes avances logrados en la fenotipificación del asma a partir de investigaciones complejas de correlación clínica y mecanismos fisiopatológicos. El primer estudio sistemático de asma severa realizado en Europa por el grupo ENFUMOSA (*European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma*) (7), consolidó el concepto de que el asma tiene una expresión heterogénea y así, el asma grave debe considerarse una forma diferente de la enfermedad, más que simplemente un aumento de los síntomas de ésta.

Trabajos posteriores incluidos dentro del programa de investigación en asma grave (SARP) de los Estados Unidos, junto con los resultados del grupo ENFUMOSA, y posteriormente del BIOAIR (*Longitudinal Assessment of Clinical course and Biomarkers in severe chronic AIRway Disease*) (8), han extendido el conocimiento de las expresiones clínicas y han generado nuevas hipótesis acerca de la fisiopatología del asma grave. De esta forma, se han establecido cinco fenotipos:

1. Asma atópica de inicio temprano con disfunción de la vía aérea, inflamación eosinofílica y número elevado de hospitalizaciones.

2. Asma con inflamación no eosinofílica, obesidad y presente en el sexo femenino.
3. Asma de inicio temprano, con pocos síntomas e inflamación eosinofílica mínima.
4. Asma con inflamación eosinofílica, con pocos síntomas y de instauración tardía.
5. Asma con inflamación neutrofílica.

El asma grave de inicio temprano

Comprende el 40% de todos los asmáticos graves. Los pacientes desarrollan la enfermedad en la niñez y cursan con historia de atopia, mayor hiperreactividad bronquial, niveles más elevados de inmunoglobulina E (IgE) total y un recuento de eosinófilos más alto tanto a nivel periférico como en esputo, además de una tendencia a la fibrosis subendotelial y una sobreexpresión del gen de mucina. En términos generales, responden al manejo con corticoides inhalados. La historia familiar sugiere un componente genético; de hecho, en múltiples estudios se han reportado asociaciones entre genes relacionados con la expresión del fenotipo Th2 y múltiples polimorfismos relacionados con mayor gravedad. El patrón Th2 de citocinas, dentro del que se incluyen las interleucinas (IL) 2, 4, 5, 9, y 13, se expresa en la submucosa bronquial de estos pacientes. Estas citoquinas contribuyen a la inflamación alérgica de la vía aérea, generando la activación y el reclutamiento de linfocitos B productores de IgE específica, mastocitos, basófilos y eosinófilos. La IL13 actúa además como inductor de los genes del regulador 1 de los canales de cloro, la periostina y el inhibidor de la serpin peptidasa.

Recientemente se ha descrito el papel de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) como inductor de la producción de IL 4, 5 y 13 en el inicio de respuesta celular mediada por células con patrón Th2, así como también de IL 25 e IL 33, las cuales se producen como respuesta a la exposición a alérgenos, contaminantes y virus. La IL 33, que es miembro de la familia de citocinas de la IL-1, posee una potente actividad inductora y quimiotáctica de los linfocitos Th2. Los niveles elevados de IL33 y TSLP se han observado en pacientes con asma, especialmente en los casos graves (9).

Fenotipos con y sin eosinofilia

Es bien conocido que la presencia aumentada de eosinófilos en el esputo inducido y en sangre periférica puede identificar al subgrupo eosinofílico. Los puntos de corte son: al menos 3% de eosinófilos en el esputo y una eosinofilia periférica mayor de 350 (número absoluto). El fenotipo no eosinofílico se ha definido como el asma con eosinófilos en el esputo inducido menores al 3% y una infiltración mayor de neutrófilos. Los mecanismos que expliquen la neutrofilia en la vía respiratoria no son muy claros. Se ha planteado que este fenotipo refleja un patrón “no Th2” con todas sus implicaciones moleculares. Además, se asocia a una pobre respuesta al tratamiento con corticoides inhalados (incluso induciendo aún más neutrofilia), sugiriendo un patrón Th1 orquestado por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), de el cual se asume puede tener un rol importante. Tanto las células Th17 como la colonización bacteriana de la vía aérea secundaria a defectos en la fagocitosis, han sido implicadas como causas de la neutrofilia (10).

La identificación de fenotipos trae como consecuencia un gran número de tratamientos con objetivos específicos, los cuales vienen desarrollándose desde hace algunos años. El reto es unir la fisiopatología con los fenotipos clínicos y utilizar ese conocimiento para descubrir otros fenotipos aun no reconocidos. Ninguno de los fenotipos clínicos establecidos hasta hoy, posee una identificación detallada de su fisiopatología, biomarcadores, elementos genéticos, estabilidad a través del tiempo, ni de la respuesta a un tratamiento específico. Probablemente, todos los factores que influyen en un fenotipo, necesitarán ser incorporados hacia un endotipo, el cual no es otra cosa que el subtipo definido por el mecanismo funcional o fisiopatológico de la enfermedad para un individuo particular.

El soporte de la evidencia respecto a la conformación de fenotipos y endotipos sigue siendo limitado por la falta de estudios longitudinales a gran escala que puedan entrelazar la fisiopatología con los hallazgos clínicos. Sin embargo, existen ya fenotipos que parecen estar claramente definidos en

cuanto a su base clínica y molecular, y en los cuales la intervención farmacológica con anticuerpos monoclonales, constituye un importante punto de partida en el manejo del asma grave (2).

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas producidas por las células B a partir de una célula madre, formando clones idénticos de ésta. Tienen la capacidad de reconocer moléculas específicas, como por ejemplo citoquinas o receptores.

Nomenclatura

Anticuerpos quiméricos

Son moléculas artificiales en las cuales las porciones constantes de las cadenas pesada y liviana provienen de una inmunoglobulina humana y las regiones variables VL y VH (región variable de la cadena liviana y pesada respectivamente) se obtienen de un anticuerpo de origen murino. El objetivo con la construcción de un anticuerpo quimérico es reducir la inmunogenicidad para el humano sin afectar la selectividad del anticuerpo por el antígeno. Estas moléculas presentan un 66% de componente humano y un 33% de origen murino, de modo que a pesar de ser menos inmunogénicos que los denominados anticuerpos monoclonales de primera generación, aún pueden inducir respuesta inmune contra ellos. Los anticuerpos de este tipo finalizan con el prefijo *ximab* (por ejemplo: infliximab, rituximab).

Anticuerpos humanizados

En éstos, el 90% del anticuerpo es de origen humano, por lo que al ser inyectado en los pacientes no se produce respuesta del sistema inmune. Solo el sitio de unión al antígeno (paratopo) es de origen murino y está formado a partir de la combinación espacial de las asas hipervariables. El resto de la región variable (región denominada M) sólo funciona como un andamio cuya única función es servir de soporte estructural al paratopo. De esta manera, los epitopos asociados a las regiones M murinas, los

cuales están presentes en los anticuerpos quiméricos, no se encuentran en los anticuerpos humanizados. Este tipo de anticuerpos finaliza con el prefijo *zumab* (por ejemplo: omalizumab, trastuzumab).

Anticuerpos humanos

Prácticamente el 100% de su estructura es humana. No obstante, mientras que la producción de anticuerpos monoclonales de ratón se lleva a cabo rutinariamente por la tecnología del hibridoma, la producción de anticuerpos monoclonales humanos mediante esta tecnología ha sido difícil, debido a que los hibridomas humanos y las líneas celulares derivadas de mieloma múltiple han sido difíciles de desarrollar y la inmunización *in vivo* no es factible para muchos antígenos. Sin embargo, varias técnicas hacen posible la generación de anticuerpos monoclonales humanos, como la expresión de fragmentos de inmunoglobulinas, las fracciones variables de cadena única y las cadenas simples de la fracción variable.

Actualmente, la elaboración de anticuerpos monoclonales recombinantes mediante la tecnología de bibliotecas de fagos con genes que codifican las regiones variables de inmunoglobulinas, ha probado ser útil en la investigación básica y en el campo clínico. Este tipo de anticuerpos finaliza con el prefijo *mumab* o *numab* (por ejemplo, adalimumab, sekukinumab) (11-13).

El proceso de producción tradicional de anticuerpos monoclonales se esquematiza en la figura 1.

Desarrollo y producción

La producción de anticuerpos monoclonales se basa en el método de la fusión de linfocitos B procedentes de un animal inmunizado (por lo general un ratón), con una línea celular inmortal de mieloma y el cultivo de las células en un medio en el que las células normales y tumorales no fusionadas no puedan sobrevivir. Las células fusionadas resultantes que se obtienen se llaman hibridomas y cada hibridoma produce solo una inmunoglobulina, derivada de un linfocito B del animal inmunizado (11). El procedimiento como tal consiste en la fusión

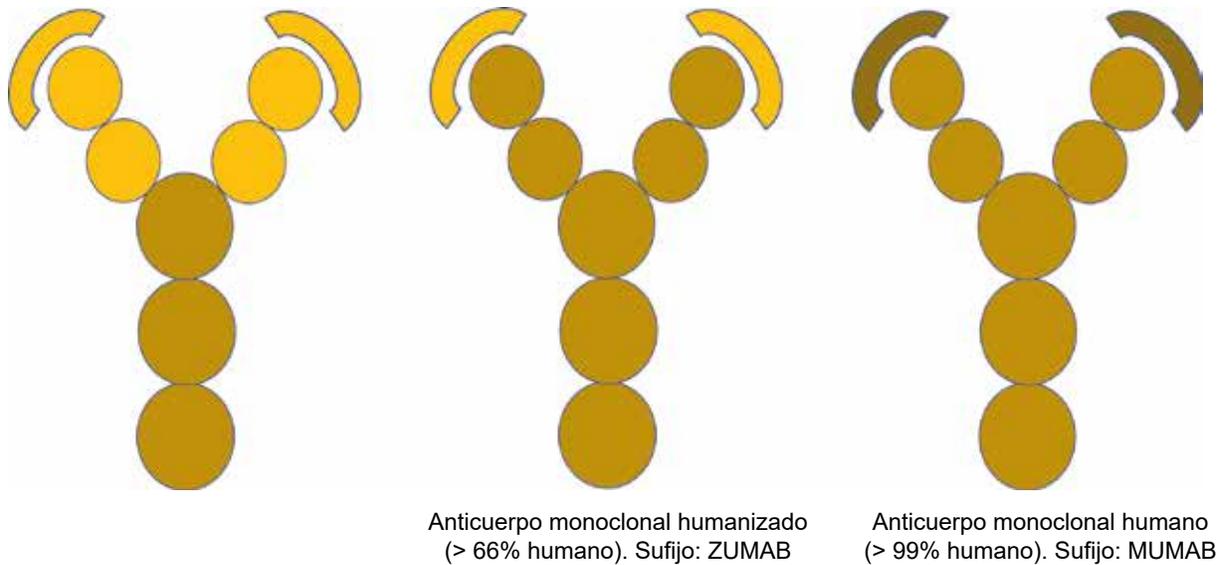


Figura 1. Tipos de anticuerpos monoclonales de acuerdo con su humanización.

de células esplénicas de un ratón inmunizado a un antígeno o mezcla de antígenos conocidos, con una línea celular de mieloma, con la subsiguiente formación de células híbridas que conserven muchos cromosomas de las parejas fusionadas. Estas células se colocan después en un medio de selección que permite la supervivencia únicamente de híbridos inmortalizados, los cuales a su vez son cultivados como clones celulares que secretan el anticuerpo de interés. Dicho método de selección incluye hipotaxina, aminopterina y timidina, y por ello se denomina HAT (14). Los hibridomas productores de anticuerpos se expanden en recipientes de cultivo de mayor capacidad y se recogen las células por centrifugación, se suspenden en medio de cultivo suplementado con suero fetal de ternera y dimetil-sulfóxido (DMSO) para congelarlas, primero a -70°C y luego en nitrógeno líquido. La producción del anticuerpo monoclonal se hace a partir del sobrenadante de cultivos en masa o tras la inoculación intraperitoneal del hibridoma en animales histocompatibles. En este último caso se produce un tumor productor de anticuerpos que genera un líquido ascítico rico en éstos. En ambos casos los anticuerpos monoclonales se separan y purifican por los métodos convencionales (15) (figura 2).

Dianas actuales y futuras en el manejo del asma

Dianas actuales

Bloqueo inespecífico de la inflamación (corticoides y antagonistas de leucotrienos)

En la actualidad, el control del asma se centra en el uso de corticoides inhalados, ya sean solos o asociados a antagonistas de leucotrienos, y/o agonistas beta-2 de acción prolongada. Numerosos estudios han documentado la eficacia de los corticoides en la reducción de la inflamación, tanto en niños como en adultos y en cualquier nivel de gravedad. En la actualidad son considerados como los fármacos más efectivos para lograr el control en la mayoría de casos. Su acción requiere la unión a un receptor citoplasmático (GR alfa), el cual está asociado a unas proteínas del choque térmico (Hsp90-Hsp60). La unión del corticoide a su receptor induce la disociación de dichas proteínas y la translocación del complejo hacia el núcleo donde se dan varios eventos que llevan a la activación de la transcripción de genes anti-inflamatorios y al bloqueo de aquellos pro-inflamatorios. Adicionalmente, los corticoides interaccionan directamente con factores de transcripción, tales como el

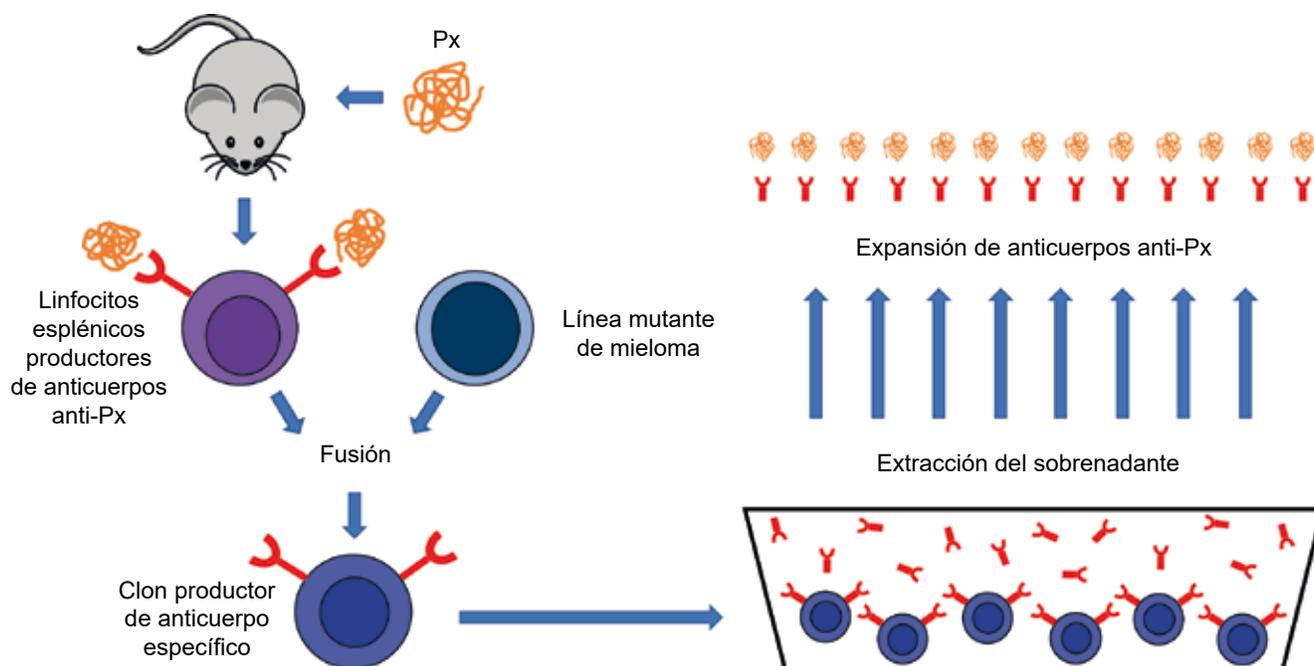


Figura 2. Esquematación del proceso para la producción de anticuerpos monoclonales. Px: proteína “x”.

factor nuclear kappa beta, bloqueando aún más la expansión del proceso inflamatorio.

El empleo de estos fármacos ha permitido conseguir la reducción tanto de los síntomas como de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, con la consiguiente mejoría de la calidad de vida, lográndose además mejorar la función pulmonar y reducir la hiperreactividad bronquial. No obstante, su falta de especificidad los hace susceptibles a generar efectos adversos en diferentes órganos. Además, existe un porcentaje de pacientes resistentes a los corticoides, fenómeno explicado, entre otras causas, por la presencia de una isoforma de receptor incapaz de unirse al glucocorticoide (16).

Es difícil saber si a mediano o largo plazo, los corticoides continuarán siendo la terapia estándar del asma. Igualmente, resulta incierto saber si el advenimiento de los anticuerpos monoclonales permitirá la reducción de la dosis de corticoides y/o su desmonte total en los pacientes con asma grave.

Los cisteinil leucotrienos comprenden los leucotrienos C4, D4 y E4. Son mediadores que desempeñan

un papel importante en la inflamación, la secreción de moco, el broncoespasmo y la remodelación. Los antagonistas de los receptores tipo 1 de los cisteinil leucotrienos (montelukast), son potentes y selectivos, y bloquean su acción de forma competitiva, generando una interrupción de la cascada intracelular pro-inflamatoria con una reducción subsiguiente de sus efectos. Los estudios clínicos demuestran que el antagonismo de estos receptores es beneficioso en cierto grado y porcentaje de la población. Sin embargo, nunca es superior a los efectos que se logran con los corticoides utilizados como monoterapia o en combinación con beta-2 agonistas de acción prolongada. Las indicaciones precisas para su uso en el asma no se han definido por completo. Parece que su administración en sibilantes precoces tempranos desencadenados por virus y sin atopía, funciona en cierta medida (17).

Broncodilatación con beta 2 agonistas de acción prolongada

El estímulo agonista de los receptores beta 2 adrenérgicos, genera la relajación del músculo liso de la vía aérea central y periférica, revirtiendo la obstrucción

bronquial en los asmáticos. El efecto se da por la activación de la adenilato ciclasa (enzima que cataliza la conversión de adenosin trifosfato -ATP- en adenosin monofosfato cíclico -AMPc-), generando el descenso del calcio intracelular, y provocando así la relajación muscular. Este tratamiento, asociado siempre a un corticoide, es de elección cuando no se logra el control con el corticoide inhalado solo (18).

Bloqueo de la inmunoglobulina E (omalizumab)

La IgE constituye un objetivo terapéutico claro en las enfermedades alérgicas. Una vez es liberada por el plasmocito, la IgE se une a su receptor de alta afinidad en el mastocito y posteriormente, ante la exposición al alérgeno implicado, desencadena varias respuestas efectoras incluyéndose la liberación de mediadores que generan la reacción alérgica. El

omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, se une específicamente a la IgE sérica libre en su dominio CH3, cerca al sitio de unión al receptor de alta afinidad, bloqueando de esta forma su interacción con los mastocitos, basófilos, células presentadoras de antígeno y otras células inflamatorias que expresan el receptor. Dicha unión resulta en la disminución de la IgE libre, generando una retroalimentación negativa del receptor de alta afinidad y, por ende, una interrupción de la cascada inflamatoria evidente por la reducción de los niveles de eosinófilos tisulares y en sangre periférica, así como del GM-CSF, y las IL 2, 4 y 13. También disminuyen la presentación de alérgenos a células T y la producción de citocinas que estimulan la diferenciación hacia el fenotipo Th2 (19) (figura 3).

La eficacia de omalizumab y su seguridad como tratamiento en el asma grave se ha probado en varios

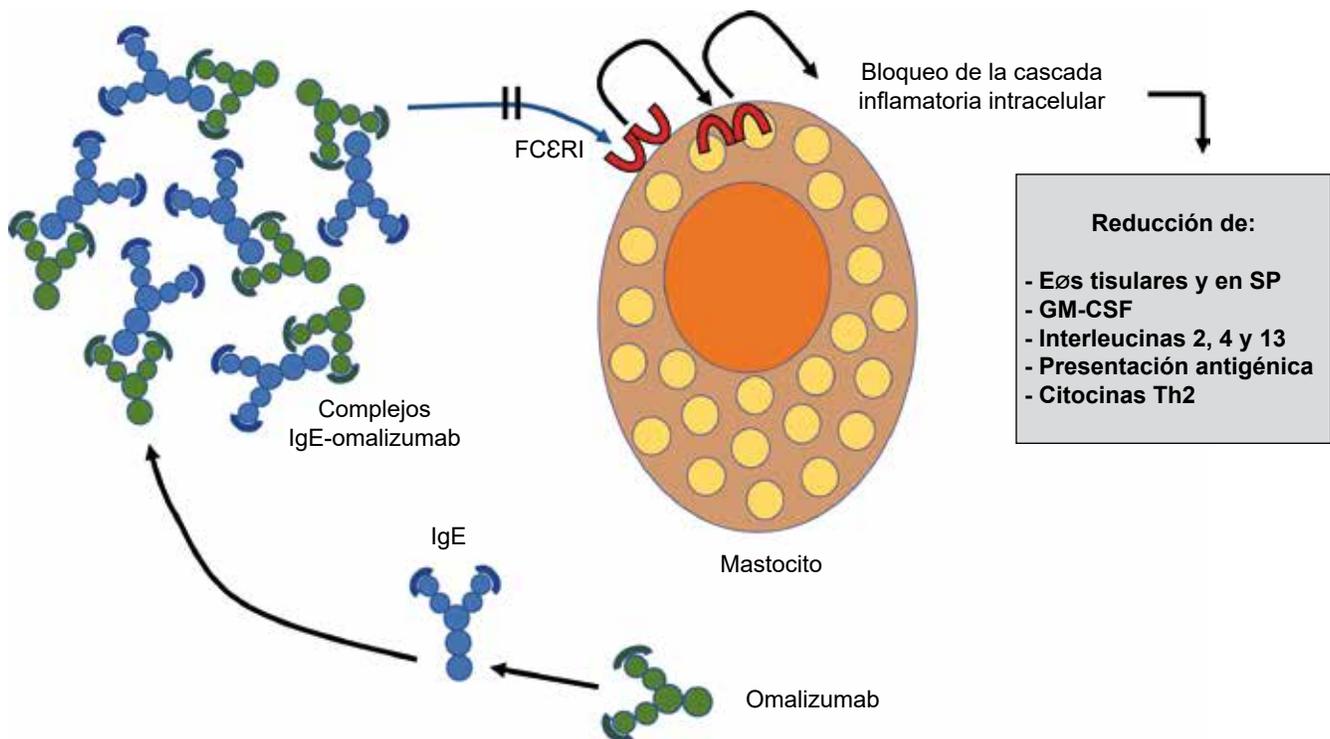


Figura 3. Efectos moleculares del omalizumab. Este anticuerpo se une a la inmunoglobulina E (IgE) soluble, evitando su unión al receptor de alta afinidad en la membrana de los mastocitos. Esto genera una retroalimentación negativa que induce la internalización de dicho receptor y el bloqueo de toda la cascada inflamatoria intracelular con los subsiguientes efectos antiinflamatorios. FCεRI: receptor de alta afinidad para la IgE; Eos: eosinófilos; SP: sangre periférica; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.

estudios controlados, demostrando una reducción significativa de las exacerbaciones, un efecto ahorrador de corticoides y una mejoría de la calidad de vida. El mayor beneficio se ha observado en los pacientes con asma alérgica, particularmente los de mayor gravedad, que no han respondido al tratamiento convencional (20). Esta sigue siendo su principal indicación desde 2003, año en que fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). En 2005, fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como terapia adicional en pacientes adultos y en niños mayores de 6 años con asma alérgica grave persistente no controlada, con función pulmonar disminuida (FEV₁ menor al 80% del predicho), a pesar del manejo crónico con dosis altas de corticoides inhalados más agonistas beta 2 de acción prolongada y con evidencia de sensibilización a al menos un aeroalérgeno en la prueba cutánea o mediante determinación de IgE específica en sangre (21). En Colombia, el Invima lo tiene aprobado desde 2005 con la misma indicación.

Dianas futuras

Citoquinas del subtipo Th2, o con efectos sobre este fenotipo

Interleucinas 4 y 13

Son consideradas desde hace mucho tiempo las citoquinas más importantes en la inflamación alérgica en la vía respiratoria; son esenciales para la diferenciación de los linfocitos CD4⁺ hacia el fenotipo Th2. Además, son las promotoras del cambio de isotipo hacia la producción de IgE, de la diferenciación del linfocito B en plasmocito productor de Ig E específica y del reclutamiento de eosinófilos hacia la vía aérea a través de los receptores para ellas que se expresan en ellos. También estimulan los mastocitos y otras células proinflamatorias. La IL-13 favorece el desarrollo de fibrosis en la vía aérea y la hipersecreción de moco, y en conjunto con la IL-4, induce la inflamación, el remodelado, y la proliferación de fibroblastos bronquiales y de células musculares lisas (22).

Interleucina 5

Es producida en su mayoría por las células Th2, mastocitos, basófilos y eosinófilos. Esta citocina condiciona mayoritariamente la población de eosinófilos, desde su diferenciación medular hasta su maduración, supervivencia y activación. Es un inhibidor potente de la apoptosis eosinofílica (23).

Interleucina 9

Es producida por las células Th2, Th9, basófilos, eosinófilos y mastocitos, y se cree que también por los neutrófilos. Esta citocina actúa uniéndose a su receptor IL-9R alfa, generando un aumento en la proliferación y atracción de los mastocitos. Desempeña un papel muy importante en la diferenciación y la activación de las células Th2. Junto con las interleucinas 4 y 13 actúa en el músculo liso y en el epitelio de la vía aérea contribuyendo a la hiperreactividad bronquial (23).

Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF)

Es un factor de crecimiento implicado en la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos (23).

Linfopoyetina estromal tímica (TSLP)

Es una interleucina 7 epitelial producida como respuesta al estímulo proinflamatorio. Actúa induciendo la liberación de citoquinas del patrón Th2. Los pacientes con asma tienen niveles elevados de esta citocina en su vía aérea, mostrando una correlación entre el grado de elevación y la gravedad de la enfermedad. De hecho, varios estudios han evidenciado que algunos polimorfismos en el *locus* para el gen de la TSLP tienen un efecto protector para el desarrollo de asma e hiperreactividad bronquial (24).

Receptor de la prostaglandina D2

Es un receptor localizado en las células Th2, las células innatas linfoides tipo 2

(ILC2) y en los eosinófilos. Su ligando natural es la prostaglandina D2. La activación de este receptor, estimula la síntesis de citoquinas Th2.

Interleucina 25

Es producida por las células epiteliales como respuesta a diferentes estímulos. Mediante la inducción de GATA 3, favorece la diferenciación hacia células Th2 e ILC2. Tiene un rol esencial en la inflamación de la vía aérea y en el proceso de remodelado (25).

Interleucina 33

Su origen y acciones son muy similares a los de la interleucina 25. Su efecto es incluso mayor y más potente sobre las células innatas linfoides en comparación con IL-25. Además, activa mastocitos y basófilos y es un factor de supervivencia para eosinófilos (26).

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Es producido por células epiteliales, células Th1 y Th17. Favorece el reclutamiento de eosinófilos

y neutrófilos hacia la vía aérea mediante la disregulación de las moléculas de adhesión. Activa los macrófagos para la producción de factores de crecimiento y de GM-CSF (25).

Intervención en la vía Th2 con anticuerpos monoclonales

Las posibles intervenciones terapéuticas con anticuerpos monoclonales que vienen desarrollándose para el tratamiento del asma se esquematizan en la figura 4. Las características de las moléculas principales y la evidencia actual disponible para cada una de ellas, se detallan en la tabla 1 (27-45). Otros anticuerpos monoclonales cuentan con menos estudios y posiblemente tengan un papel residual en el tratamiento del asma (46-51).

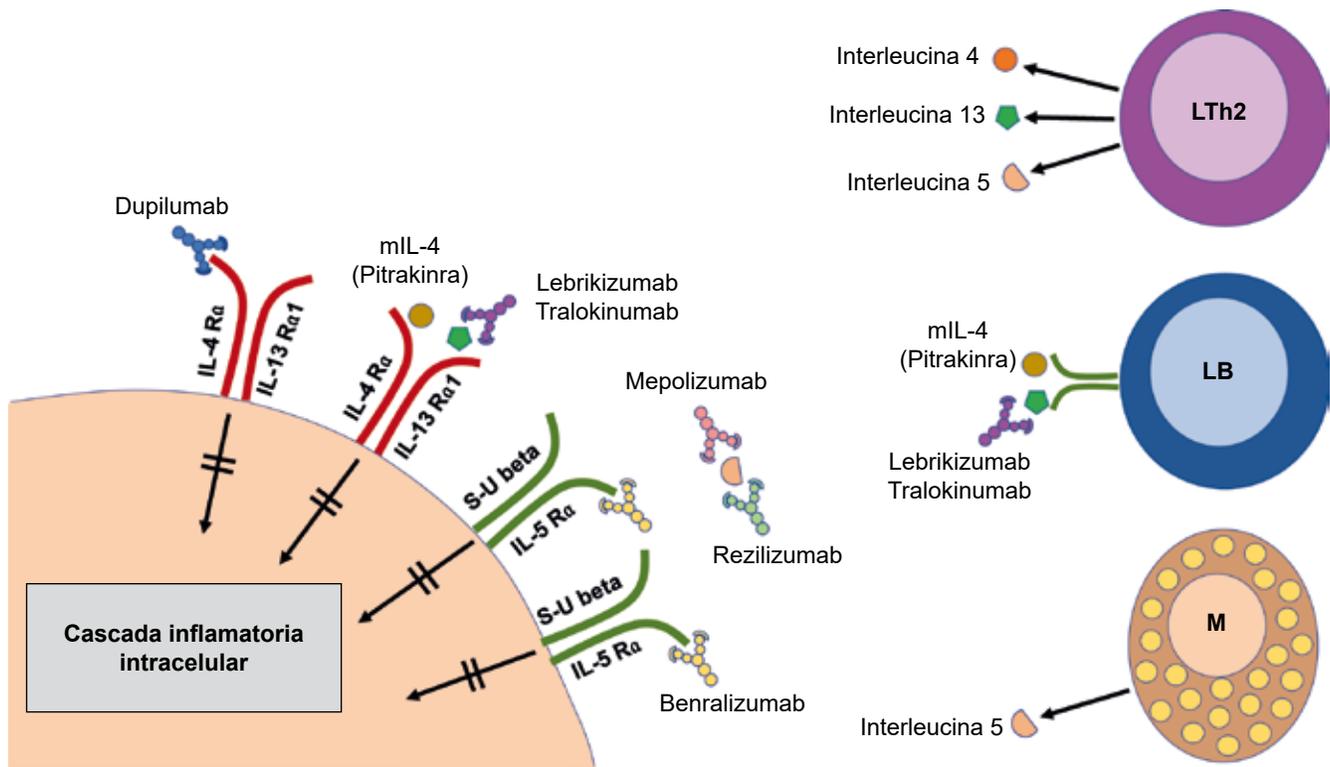


Figura 4. Diferentes anticuerpos monoclonales con sus respectivas dianas terapéuticas dentro de la cascada inflamatoria del asma. La neutralización de los distintos receptores y mediadores, bloquea la cascada intracelular de cinasas que amplifica y propaga el proceso inflamatorio. IL-4Ra: receptor alfa para la interleucina 4; IL-13 Ra1: cadena alfa 1 del receptor de interleucina 13; rIL-4: interleucina 4 recombinante inactiva; S-U: subunidad.

Tabla 1. Principales anticuerpos monoclonales que se han estudiado para el tratamiento del asma (27-45).

Anticuerpo (Referencias)	Tipo	Diana	Fase de los estudios	Desenlaces clínicos	Desenlaces inflamatorios	Dosis/Vía/ Intervalo	Disponibilidad en Colombia
Benralizumab (27-31)	Humanizado	IL-5R α	II-III	- Reducción de exacerbaciones, incluyendo aquellas que requirieran hospitalización - Mejoría del FEV ₁ - Mejoría de la calidad de vida	- ↓ eosinofilia - ↓ eosinófilos en esputo - ↓ PCE	20-100 mg SC / 4-8 semanas	2019
Mepolizumab (32-35)	Humanizado	IL-5S	II-III	- Reducción de exacerbaciones - Reducción de la dosis de corticoides orales (dependientes) - Mejoría del ACT - Mejoría del FEV ₁	- ↓ eosinofilia - ↓ eosinófilos en esputo	75 mg IV / mes 100 mg SC / mes	2018
Reslizumab (36, 37)	Humanizado	IL-5S	III	- Mejoría del FEV ₁ - Mejoría del ACT - Mejoría de síntomas - Reducción de exacerbaciones	- ↓ eosinófilos en esputo	3 mg / kg IV / mes	ND
Dupilumab (38, 39)	Humano	IL-4R α	II-III	- Reducción de exacerbaciones - Mejoría del FEV ₁ - Mejoría de la calidad de vida	- ↓ de FeNO - ↓ IgE total - ↓ eotaxina 1	200 mg SC / 2 semanas	2019
Pitrakinra (40, 41)	rIL-4	IL-4R α	II	- Reducción de exacerbaciones* - Reducción de despertares nocturnos* - Reducción de limitación de actividades por el asma* - Reducción de exacerbaciones en pacientes con eosinofilia - Reducción de la necesidad de beta-2 de rescate - Mejoría FEV ₁	- ↓ de FeNO	3-10 mg inhalados / 12 horas	ND
Lebrikizumab (42, 43)	Humanizado	IL-13	II-III	- Reducción de exacerbaciones - Mejoría del FEV ₁	- ↓ periostina	125-250 mg SC / mes	ND
Tralokinumab (44, 45)	Humano	IL-13	II-III	- Reducción de la HRB - Reducción de la necesidad de beta-2 de rescate - Mejoría del FEV ₁ (NS)	- ↓ eosinofilia	300 mg SC / 2-4 semanas	ND

*Desenlaces asociados a polimorfismos específicos. Otros anticuerpos monoclonales que se han estudiado: anti-TSLP (46); Enokisumab (anti IL-9) (47); anti- GM-CSF (48); anti TNF (49); anti IL-25 (50); anti IL-33 (51). rIL-4: interleucina 4 recombinante inactiva; IL-5R α : receptor alfa para la interleucina 5; IL-5S: interleucina 5 soluble; IL-4R α : receptor alfa para la interleucina 4; IL-13: interleucina 13; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; NS: diferencia no significativa; ACT: test de control del asma; PCE: proteína catiónica de los eosinófilos; FeNO: fracción espirada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; SC: vía subcutánea; IV: vía intravenosa; ND: dato no disponible.

Biomarcadores

Tal como se discutió previamente, la identificación de fenotipos de asma ha tenido un impacto importante en la investigación de biomarcadores que han ayudado a clasificar mejor a los pacientes, a predecir las diferentes posibilidades de evolución de la enfermedad y a monitorizar la respuesta al tratamiento instaurado. El biomarcador ideal debe ayudar a definir la terapia más adecuada, identificar los cambios en la actividad de la enfermedad, ser fácil de realizar y medir, poco invasivo, y muy costo-efectivo. En la actualidad, ninguno de los biomarcadores disponibles cumple con todas estas características. A continuación se describen los más importantes.

Neutrófilos

En algunos casos de asma grave existe inflamación neutrofílica, la cual se puede presentar concomitantemente con inflamación derivada de la vía Th2, o sin ella. El rol funcional de estas células aún permanece poco claro.

El conteo de neutrófilos en esputo es altamente reproducible en pacientes con asma moderada a grave, y estos pueden considerarse como una posible diana de tratamiento (52). El reclutamiento de estas células está mediado por las células Th17, las cuales se cree que cumplen un rol importante en la patogénesis de la enfermedad, en especial en aquellos pacientes que no responden a los corticoides inhalados. El receptor para productos finales de glucosilación avanzada (RAGE) es un receptor de patrón de reconocimiento involucrado en la respuesta a lesión tisular, infección e inflamación. El estímulo de RAGE y de sus formas solubles parece estar influenciado o relacionado con la inflamación neutrofílica pulmonar. Las formas solubles parecen ser degradadas por enzimas proteolíticas derivadas de los neutrófilos en los pacientes con neutrofilia marcada en la vía aérea y podrían ser un potencial biomarcador pronóstico en estos pacientes (53).

Por otro lado, la metaloproteinasa 8 (ADAM 8) es una endopeptidasa que parece estar involucrada en facilitar la migración de los neutrófilos a los tejidos. Se ha descrito el aumento de esta en las biopsias bronquiales de pacientes con asma grave (54).

Eosinófilos

Un porcentaje importante de los casos de asma se caracteriza por un reclutamiento de eosinófilos hacia la vía aérea. Su recuento se correlaciona directamente con la gravedad de los síntomas y los episodios de asma con riesgo vital, e inversamente con la función pulmonar (55).

La presencia de eosinófilos está relacionada con un aumento en la expresión del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) y el grosor de la membrana basal. El reclutamiento está determinado por proteínas secretadas por el epitelio, de las cuales, la de actividad quimiotáctica más potente es la eotaxina-1 (CCL11). Un trabajo reciente evaluó los niveles de esta quimocina en el lavado broncoalveolar, en esputo inducido y en la sangre de pacientes asmáticos, evidenciando una correlación entre su presencia en el esputo y la gravedad del asma. También se ha postulado que la eotaxina-1 podría estar asociada con el aumento en la expresión del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) descrito anteriormente. Incluso se ha demostrado la presencia de TGF- β 1 en eosinófilos de biopsias bronquiales. La isoforma TGF- β 2 se expresa en eosinófilos de pacientes con asma alérgica grave, en los cuales esta citocina promueve la inducción de fibrosis y regula la producción de mucina (56).

El recuento de eosinófilos en esputo viene utilizándose hace mucho tiempo para evaluar la inflamación eosinofílica pulmonar y ha mostrado ser un biomarcador confiable y útil para el ajuste de dosis de corticoides (57). Determinando los eosinófilos en esputo se logra identificar el fenotipo de asma grave eosinofílica y de esta forma se puede escoger la terapia a la cual posiblemente habrá una respuesta adecuada (58).

Recientemente, el estudio DREAM (59) correlacionó la dosis efectiva y segura de mepolizumab, con el recuento de eosinófilos en sangre, mas no con el conteo en esputo. Estos datos son avalados por muchos autores quienes han descrito que los eosinófilos en esputo no predicen la respuesta al tratamiento, mientras que un conteo elevado en

sangre está asociado con mayor riesgo de exacerbaciones, posiblemente explicado por los niveles elevados de interleucina 5 (60).

Otro estudio clave, el EXTRA (61), mostró que la eficacia de omalizumab estaba fuertemente relacionada con la presencia de inflamación eosinofílica de la vía aérea y que existía mayor predicción de respuesta utilizando métodos como el óxido nítrico exhalado (FeNO) y/o los niveles de periostina séricos, en comparación con los niveles de IgE total.

Todo permite deducir que la eosinofilia en sangre como biomarcador podría ayudar a personalizar el manejo del asma alérgica grave. La elección de muchos de los anticuerpos monoclonales que estarán disponibles en el futuro, podría hacerse con base en este biomarcador, al igual que el seguimiento del tratamiento.

Fracción espirada de óxido nítrico (FeNO)

La sintetasa epitelial inducible de óxido nítrico es el determinante de los niveles de FeNO en el tracto respiratorio. Esta enzima genera un incremento en la producción de óxido nítrico por parte de las células epiteliales bronquiales en respuesta a estímulos proinflamatorios. El tratamiento con corticoides inhalados reduce la FeNO por un efecto inhibitorio sobre la actividad de esta enzima.

La determinación de la FeNO es un método cuantitativo, no invasivo, simple y seguro, que permite evaluar la inflamación de la vía aérea, monitorizar la respuesta a corticoides y establecer el grado de control del asma (62). De hecho, varios estudios han determinado que los niveles de FeNO se correlacionan más con el grado de control de asma que con su gravedad. Recientemente se realizó un trabajo en 416 pacientes asmáticos en tratamiento combinado (corticoides + beta 2 de acción prolongada), y no se halló correlación entre los niveles de FeNO y la gravedad del asma, pero sí entre éste y variables como la edad, el género, la presencia de obesidad, atopia y el número de consultas a urgencias (63).

Las últimas investigaciones resaltan que niveles bajos de la FeNO indican de una respuesta

antiIL-13 e IL-4, lo que sugiere que podría utilizarse como biomarcador en el manejo con anticuerpos monoclonales dirigidos contra estas citoquinas (tralokinumab, pitrakinra y lebrikizumab) (64).

En conclusión, un valor elevado de la FeNO es considerado como un marcador de inflamación Th2 y alergia.

Periostina

Es una proteína que cumple un papel significativo en la amplificación de la respuesta inflamatoria y su cronificación en las enfermedades alérgicas. Tiene la capacidad de unir moléculas como la fibronectina, la tenascina-C y los colágenos I, III y V. También está implicada en el desarrollo del proceso de fibrosis subepitelial en los asmáticos. Además, tiene la propiedad de unir integrinas a las membranas celulares, activando diferentes vías de señalización. La periostina es inducida por las interleucinas 4 y 13 en la célula epitelial bronquial y en los fibroblastos pulmonares, y su expresión está correlacionada con el grosor de la membrana basal. Tiene también la capacidad de acelerar la infiltración eosinofílica, facilitando su adhesión a la matriz extracelular (65). En este sentido, la periostina puede considerarse un biomarcador sistémico del paciente asmático con patrón inflamatorio Th2. Su medición es prometedora porque es una proteína que migra con facilidad desde el tejido inflamado hacia la circulación sistémica, lo cual sugiere que sus niveles son un reflejo fidedigno de la presencia de inflamación tisular.

En el estudio BOBCAT (*bronchoscopy Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid refractory Asthma*) (66), se encontró que la periostina es un muy buen marcador de eosinofilia en sangre periférica y en la vía aérea de pacientes con asma grave. Se adoptó la concentración de 25 ng/ml como punto de corte para diferenciar asma asociada y no asociada a eosinofilia, con un valor predictivo positivo del 93%. El estudio además encontró superioridad de este marcador para predecir eosinofilia tisular y en esputo, respecto a la eosinofilia en sangre periférica, los niveles de FeNO, la IgE total y la proteína plasmática YKL-40.

Condensado de aire exhalado (CAE)

El CAE es un líquido que se obtiene a partir de la respiración oral en un condensador hasta un volumen total de 200 litros. La muestra obtenida tras la condensación es alrededor de 2.6 mililitros, los cuáles son representativos en su composición, del líquido que recubre la vía aérea. En el CAE pueden analizarse diversos mediadores, entre los cuales destacan: lipoxinas, leucotrienos, adenosina, peróxido de hidrógeno, marcadores del estrés oxidativo, amonio, citocinas, óxido de nitrógeno y metabolitos del ácido araquidónico (67).

Conclusiones

Un porcentaje importante de pacientes con asma grave no logra el control de la enfermedad a pesar de recibir tratamiento adecuado. Las guías actuales son obsoletas y lo serán cada vez más si no se incluyen biomarcadores que determinen cuál es el fenotipo predominante en un paciente dado, y qué diana molecular podría ser susceptible de una intervención que represente un beneficio en el control de la enfermedad.

Hasta hoy, omalizumab es el único tratamiento biológico disponible para el manejo de estos pacientes y ha influenciado el inicio de múltiples estudios que avalúan en la actualidad moléculas nuevas y posibles dianas futuras en pacientes seleccionados. Enlazar las características de la enfermedad de cada paciente, con los efectos de un anticuerpo monoclonal determinado, seguramente implicará un control de la enfermedad mucho más efectivo y puntual.

El abordaje detallado de las características fenotípicas y su base molecular, debe conducir a un tratamiento personalizado de gran precisión y efectividad. Una nueva era en el tratamiento del asma se acerca, hecho que resulta muy prometedor.

Bibliografía

- Bagnasco D, Ferrando M, Bernardi S, Passalacqua G, Canonica GW. The path to personalized medicine in asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10:957-65.
- Wensel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:650-8.
- Dahlen SE. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *J Intern Med.* 2016;279:205-7.
- Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC, Riemsma R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. *Pediatrics.* 2012;130:658-68.
- Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10:44-50.
- Chung F, Adcock I. Asthma: application of cell and molecular biology techniques to unravel causes and pathophysiological mechanisms. *Methods Mol Med.* 2000;44:1-29.
- Abraham B, Anto JME, Barreiro E, Bel EHD, Bonsignore G, Bousquet J, et al. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:470-7.
- Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH, et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy.* 2014;69:1198-204.
- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T helper type 2- driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:388-95.
- Zhang Q, Illing R, Hui CK, Downey K, Carr D, Stearn M, et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. *Respir Res.* 2012;18:13-35.
- Almagro JC, Fransson J. Humanization of antibodies. *Front Biosci.* 2008;13:1619-33.
- Ballou M. -ximab this and -zumab that! Has the magic bullet arrived in the new millennium of medicine and science? *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:738-43.
- Reichert JM, Rosensweig CJ, Faden LB, Dewitz MC. Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nat Biotechnol.* 2005;23:1073-8.
- Abbas A, Lichtman A. *cellular and molecular immunology.* 8th. edition. Elsevier; 2015. p. 94-98.
- Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *Keio J Med.* 2011;60:37-46.
- Torrego A, Pujols L, Picado C. Response to glucocorticoid treatment in asthma. The role of alpha and beta isoforms of the glucocorticoid receptor. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:436-40.
- Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N Engl J Med.* 2007;357:1841-54.
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonist and corticosteroids. *Eur Respir J.* 2002;19:182-91.
- Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;139:28-35.

20. Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:101-6.
21. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309-16.
22. Wills-Karp M. Interleukin 13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2004;202:175-90.
23. Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol.* 2008;9:310-8.
24. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013;19:977-9.
25. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy.* 2015;70:727-54.
26. Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):81-8.
27. Laviolette M, Gossage DL, Katial R, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1086-96.
28. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1237-44.
29. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:2115-27.
30. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:2128-41.
31. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0166833.32.
32. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360:985-93.
33. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1062-71.
34. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:973-84.
35. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-207.
36. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;pii:S1094-5539(17)30035-4.
37. Li J, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, Sun J, et al. The efficacy and safety of Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2016. In press.
38. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368:2455-66.
39. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388:31-44.
40. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet.* 2007;370:1422-31.
41. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, Yen YP, Peters SP, Wenzel SE, et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:516-22.
42. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365:1088-98.
43. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax.* 2015;70:748-56.
44. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J.* 2013;41:330-8.
45. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:692-701.
46. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen induced asthmatic response. *N Engl J Med.* 2014;370:2102-10.
47. Parker JM, Oh CK, LaForce C, Miller SD, Pearlman DS, Le C, et al. safety profile and clinical activity of multiple sub-

- cutaneous doses of MEDI-58, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med.* 2011;11-14.
48. Krinner EM, Raum T, Petsch S, Bruckmaier S, Schuster I, Petersen L, et al. A human monoclonal IgG1 potently neutralizing the proinflammatory cytokine GM-CSF. *Mol Immunol.* 2007;44:916-25.
 49. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:753-62.
 50. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, Nath P, Williams AS, Chung KF, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1324-31.
 51. Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T, et al. Anti IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;386:181-5.
 52. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;160:1532-9.
 53. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet.* 2009;373:1905-17.
 54. Oreo KM, Gibson PG, Simpson JL, Wood LG, McDonald VM, Baines KJ. Sputum ADAM-8 expression in increased in severe asthma and COPD. *Clin Exp Allergy.* 2013;44:342-52.
 55. Hilvering B, Pavord ID. What goes up must come down: biomarkers and novel biologicals in severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1162-69.
 56. Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall SH Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm. *Respir Med.* 2014;108:1409-23.
 57. Wadsworth S, Sin D, Dorscheid D. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J Asthma Allergy.* 2011;4:77-86.
 58. Newby C, Agbetile J, Hargadon B, Monteiro W, Green R, Pavord I, et al. Lung function decline and variable airway inflammatory pattern: longitudinal analysis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:287-94.
 59. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380:651-9.
 60. Malinovsky A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:821-7.
 61. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:804-11.
 62. Yang S, Park J, Lee YK, Kim H, Hahn YS. Association of longitudinal fractional exhaled nitric oxide measurements with asthma control in atopic children. *Respir Med.* 2015;109:572-9.
 63. Gemicioğlu B, Musellim B, Dogan I, Guven K. Fractional exhaled nitric oxide (FeNo) in different asthma phenotypes. *Allergy Rhinol (Providence).* 2014;5:157-61.
 64. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukkani N et al Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:645-50.
 65. Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest.* 2012;122:2590-600.
 66. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:647-54.
 67. Serrano CD, Valero A, Bartra J, Roca-Ferrer J, Muñoz-Cano R, Sánchez-López J, et al. Nasal and bronchial inflammation after nasal allergen challenge: assessment using noninvasive methods. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:351-6.

Paracoccidioidomicosis pulmonar. Reporte de dos casos

Pulmonary paracoccidioidomycosis. Report of two cases

HÉCTOR ANDRÉS CASTAÑEDA CAMACHO, MD.⁽¹⁾; DIANA JIMENA CANO ROSALES, MD.⁽²⁾

Resumen

La paracoccidioidomicosis o blastomicosis sudamericana, es una patología micótica sistémica, progresiva y crónica, generada por el agente *Paracoccidioides brasiliensis*, enfermedad exclusiva de América Latina y que representa un problema de salud pública relevante.

Se exponen dos casos clínicos, correspondientes a pacientes del género masculino, adultos promedio, agricultores, con hemoptisis y pérdida anormal de peso, radiografías con patrón nodular y tomografía de tórax con imágenes en vidrio esmerilado y nódulos cavitados. En ambos casos se realizó fibrobroncoscopia, con lavado broncoalveolar, además de coloración histoquímica de Gomori que mostró levaduras micóticas esféricas grandes y pequeñas, con formaciones características de “timón de barco”, morfológicamente compatibles con paracoccidioidomicosis.

Los factores epidemiológicos, correlacionados con una historia clínica completa y con los hallazgos radiológicos, junto con la fibrobroncoscopia y la histoquímica compatible, llevan al diagnóstico y a la confirmación de paracoccidioidomicosis pulmonar, lo que permite iniciar un manejo oportuno y adecuado con el objetivo de prevenir secuelas significativas.

Palabras clave: paracoccidioidomicosis pulmonar, hallazgos imagenológicos, presentación clínica, epidemiología.

Abstract

Paracoccidioidomycosis, or South American blastomycosis, is a systemic, progressive, and chronic fungal disease, caused by *Paracoccidioides brasiliensis*. This disease is to be found only in Latin America, and is a relevant public health concern.

We expose two clinical cases, both of male adult farmers who presented with hemoptysis and abnormal weight loss. Radiographs showed nodular patterns, and computed tomographies of the chest showed ground-glass opacities and cavitary nodules. In both cases, bronchoscopy with bronchoalveolar lavage was carried out, plus Gomori histochemical stain that showed large and small spherical mycotic yeasts, with characteristic “ship’s wheel” formations, consistent with paracoccidioidomycosis.

Epidemiological factors, together with a complete clinical history and radiological findings, plus bronchoscopy with consistent histochemistry, lead to diagnosis and confirmation of pulmonary paracoccidioidomycosis, which allows for timely and adequate management, with the aim of preventing significant sequelae.

Keywords: pulmonary paracoccidioidomycosis, radiological findings, clinical presentation, epidemiology.

⁽¹⁾Residente de segundo año de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

⁽²⁾Especialista en Medicina Interna, Fellow de Neumología, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Héctor Andrés Castañeda Camacho, correo electrónico: handresca@hotmail.com

Recibido: 20/05/16. Aceptado: 10/01/17.

Caso 1

Paciente de género masculino, de 56 años, agricultor, con clínica de 6 meses de tos con expectoración sanguinolenta, asociada a pérdida de 6 kg de peso, adinamia, aparición de masas en el cuello, fiebre subjetiva ocasional; 15 días antes de consultar presentó disnea de pequeños esfuerzos y secreción nasal fétida hialina. Como antecedente cirrosis hepática alcohólica (Child–Pugh B) y varices esofágicas grado II. En consultas previas por sintomatología respiratoria similar y ocupación alveolar en radiografía de tórax consideraron neumonía basal derecha, para lo cual recibió tratamiento sin mejoría de los síntomas.

Al examen físico se encontraron signos vitales normales PA 116/80 mm Hg, FC 72 latidos por minuto, FR 16 respiraciones por minuto, T 36,5 °C, SatO₂ al ambiente 94%, ganglios de 2-3 cm diámetro fibroelásticos, no dolorosos en hemicuello derecho zona II, III y V, con ruidos respiratorios normales sin agregados, ascitis leve, edema grado II con fovea, tinte icterico en escleras y examen neurológico sin alteraciones.

Paraclínicos: creatinina: 0,73 mg/dl, BUN: 6,9 mg/dl, bilirrubina total 1,4 mg/dl, directa 0,99 mg/dl, AST 32 UI/L, ALT 15 UI/L, Na: 133 mmol/l, K: 3,78 mmol/l, Cl: 96,8 mmol/l, Hb: 10,3 g/dl, VCM: 96 fl, RDW: 14,2%. Leucocitos: 7.580/mm³, Neutrófilos: 67%, Linfocitos: 10,4%, Eosinófilos 14,2%, Plaquetas: 152.000/mm³, PT: 12,9 s, INR: 1,27, TPT: 38,3 s, PCR 35,85, albúmina 2,45 g/dl, Gases arteriales: pH: 7,46, PaCO₂: 30,8 mm Hg PaO₂: 76,3 mm Hg, HCO₃: 21 mmol/l, BE: -1. mmol/l, VIH prueba presuntiva: negativa. Radiografía de tórax con múltiples lesiones nodulares en ambos campos pulmonares y opacidades reticulares en la base pulmonar derecha, aumento del hilio pulmonar derecho (figura 1).

La tomografía de tórax contrastada mostró imágenes nodulares cavitadas, vidrio esmerilado, densidad de partes blandas y bordes espiculados, de distribución difusa (figura 2).

En la fibrobroncoscopia se revisó árbol bronquial bilateral, así como las divisiones lobares y segmentarias; se encontraron mucosas infiltradas, sangrado y pigmentos de antracosis en los bronquios segmentarios. El Lavado broncoalveolar



Figura 1. Múltiples lesiones nodulares en ambos campos pulmonares y opacidades reticulares en la base pulmonar derecha; aumento de hilio pulmonar derecho.

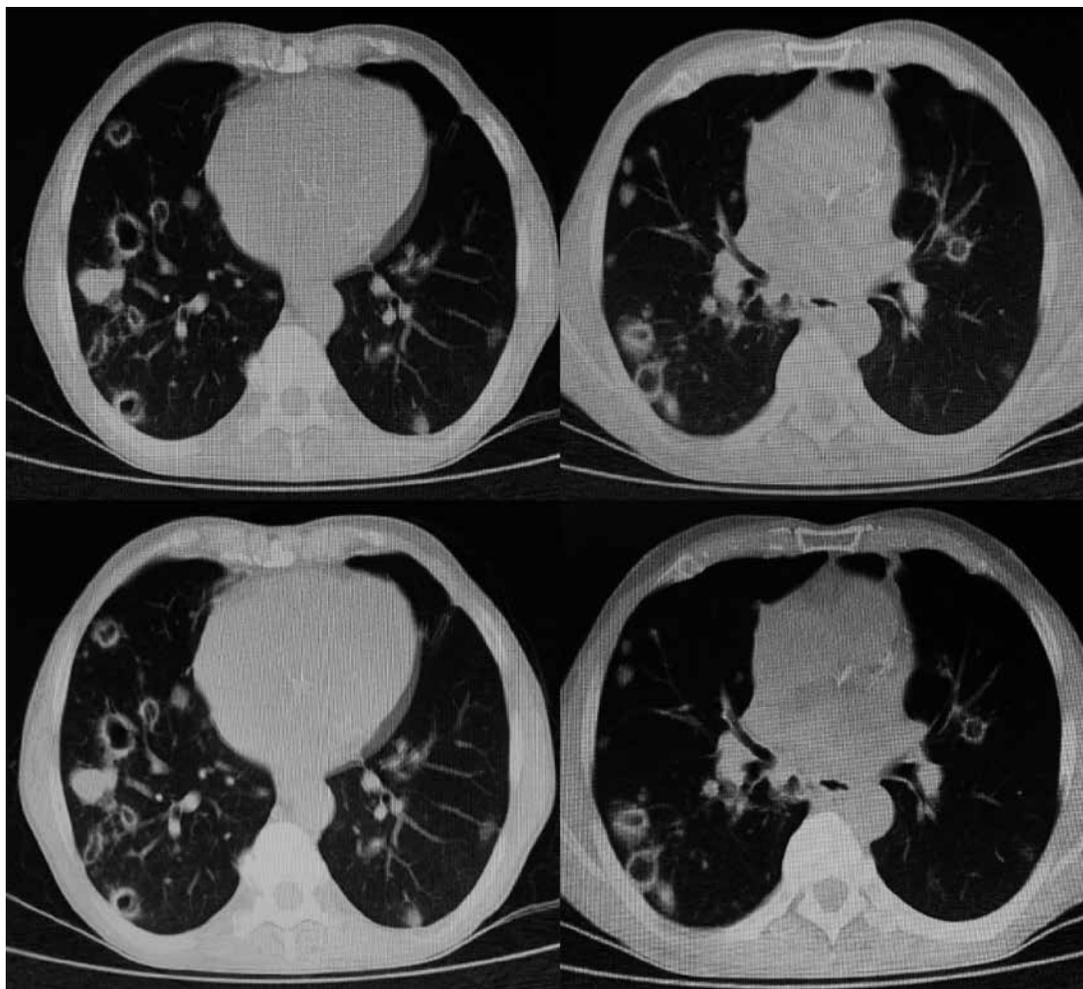


Figura 2. TAC de tórax: imágenes nodulares cavitadas con densidad de partes blandas, con bordes espiculados, de distribución difusa en ambos campos pulmonares, patrón en vidrio esmerilado, adenopatías mediastinales paraaórticas, paratraqueales y precarinales.

con la coloración histoquímica de Gomori resaltó frecuentes levaduras micóticas esféricas grandes y pequeñas, las grandes con yemas pequeñas con bases de gemación angosta y formaciones características en forma de “timón de barco” compatibles con paracoccidioidomicosis. La coloración de histoquímica de ZN no evidenció BAAR. Sin evidencia de malignidad.

Se diagnosticó paracoccidioidomicosis pulmonar y se inició itraconazol 200 mg/día en suspensión por mejor biodisponibilidad oral, para manejo por un año; se vigiló la función hepática de manera frecuente dado el antecedente de cirrosis alcohólica.

Caso 2

Paciente de 55 años, de género masculino, agricultor, sin antecedentes crónicos de relevancia, previamente sano, antecedente de contacto con paciente diagnosticado con tuberculosis pulmonar, con cuadro clínico de tres meses de tos con expectoración hemoptoica, pérdida de 10 kg de peso, diaforesis nocturna, disnea de medianos esfuerzos, fiebre subjetiva intermitente, manejado con antibioticoterapia por sospecha de neumonía; aportó cultivo de esputo positivo para *Klebsiella pneumoniae* multisensible y baciloscopias negativas. La figura 3 corresponde a la radiografía de tórax al momento



Figura 3. Infiltrados mixtos perihiliares y en ambas bases, con tendencia a la consolidación; imágenes pseudonodulares en base y ápice pulmonar derecho.

de nuestra valoración; se observan infiltrados mixtos perihiliares y en ambas bases, con tendencia a la consolidación e imágenes pseudonodulares en base y ápice pulmonar derecho.

Al examen físico signos vitales normales PA 110/70 mm Hg, FC 82 latidos por minuto, FR 15 respiraciones por minuto, T 37,2 °C, SatO₂ al ambiente 95%, sin adenopatías cervicales, ruidos respiratorios con estertores en base pulmonar izquierda.

Paraclínicos: creatinina 0,79 mg/dl BUN 14,8 md/dl, Hb 14,3 g/dl Leucocitos: 12.430/mm³, Neutrófilos: 71%, Linfocitos: 18%, Eosinófilos 1%, Plaquetas 415.000/mm³, PCR 83,48, Procalcitonina 0,08, VIH prueba presuntiva: negativa.

La tomografía de tórax contrastada mostró múltiples lesiones en parches en vidrio esmerilado con broncograma aéreo y lesiones cavitadas especialmente en los lóbulos superiores. En el mediastino se observaron adenopatías pequeñas en la ventana aórtico-pulmonar de menos de 1 cm,

además de algunas en la región precarinal e infracarinal (figura 4).

Se realizó fibrobroncoscopia en la que se observó árbol bronquial bilateral con mucosa de aspecto y calibre normal, con toma de muestra donde la coloración histoquímica de Gomori resaltó levaduras esféricas grandes y pequeñas, las grandes con yemas pequeñas con bases de gemación angosta con formaciones características en forma de “timón de barco”, morfológicamente compatibles con paracoccidioidomicosis (figura 5). Coloración Zn no evidencia BAAR. Negativo para malignidad.

Se inició manejo con itraconazol oral durante 12 meses.

Discusión

La paracoccidioidomicosis es una micosis endémica causada por el hongo difórmico *Paracoccidioides brasiliensis*, exclusiva de América Latina, con mayor prevalencia en América del Sur, donde Colombia ocupa el segundo lugar. Afecta más a hombres de 30 a 50 años, dedicados a actividades agrícolas (1, 2).

El hongo tiene la capacidad de multiplicarse en los tejidos profundos del huésped, donde puede crecer al ambiente en algunos tipos de entornos propicios (3). Este se adquiere por inhalación de las formas infectantes causando micosis sistémica. La enfermedad tiene largos periodos de latencia, lo cual ha sido demostrado por casos fuera de zonas endémicas, y sugiere una reactivación endógena. Se subdivide en dos grupos que se diferencian por la evolución y edad del huésped: la forma juvenil, que tiene un cuadro clínico agudo o subagudo con distribución predominantemente en el sistema reticuloendotelial y linfático, y la forma crónica o de reactivación, que tiene un curso más insidioso en el que el pulmón es el órgano más afectado (4).

En los casos expuestos, los pacientes comparían características epidemiológicas, género, edad promedio, ocupación, cuadro de sintomatología respiratoria, asociado a pérdida de peso, fiebre y hemoptisis; uno de ellos con adenopatías,



Figura 4. TAC de tórax contrastado con múltiples lesiones en parches en vidrio esmerilado, con broncograma aéreo y lesiones nodulares cavitadas especialmente en los lóbulos superiores.



Figura 5. Coloración Gomori de uno de los casos, con imagen en timón de barco, compatible con paracoccidioidomicosis pulmonar.

inicialmente tratadas bajo diagnóstico de neumonía sin mejoría con antibioticoterapia. La clínica manifestada en esto es compatible con la forma crónica progresiva de la micosis, forma que se encuentra hasta en un 90% de los casos (5). Se destacan además los pocos hallazgos vistos a la auscultación pulmonar, que no se correlacionan con las variadas lesiones imagenológicas encontradas.

En cuanto a la radiografía de tórax en pacientes con paracoccidioidomicosis, un 64% cursa con infiltrados intersticiales, como se describió en el segundo caso, además de lesiones mixtas nodulares y alveolares que tienden a ser simétricas, bilaterales con predominio en los campos centrales e inferiores (6), características que se encontraron en ambos pacientes, aunque también con una distribución variable sin obedecer a un patrón definido

tal y como lo reporta la literatura (7). Estas anomalías radiográficas son muy cardinales en el diagnóstico de enfermedades como tuberculosis y paracoccidioidomicosis; esta última siempre debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con antecedentes exposicionales y que habitan en áreas endémicas (8).

Igualmente, en los dos casos se hizo TAC de tórax que mostró imágenes en vidrio esmerilado, que es el hallazgo tomográfico más común, especialmente en quienes no han recibido tratamiento (7), seguido por pequeños nódulos centrolobulillares, nódulos cavitados, áreas de enfisema cicatricial, engrosamiento septal lobular y distorsión de la arquitectura. La combinación de todos estos hallazgos puede observarse en la mayoría de los casos reportados, y su presentación puede ser focal, multifocal o difusa (7-9), como ocurrió en estos pacientes.

La alta sospecha clínica e imagenológica de infección micótica, con un perfil epidemiológico compatible, lleva a la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, que confirma la presencia de levaduras con formaciones características en “timón de barco”, que son morfológicamente compatibles con paracoccidioidomicosis. Los principales diagnósticos diferenciales son tuberculosis e histoplasmosis por su similitud clínica y radiológica, ambos descartados en los pacientes expuestos. El diagnóstico definitivo se da por aislamiento del hongo en biopsia, secreciones o cultivo de esputo; en casos los casos el hongo se evidenció por coloración de Gomori (10).

Se resalta, así mismo, la importancia del diagnóstico e inicio oportuno del manejo adecuado, ya que el daño pulmonar progresa a fibrosis y de ahí a hipoxemia, disfunción ventilatoria e insuficiencia suprarrenal. El pilar del tratamiento es el itraconazol, que es la mejor opción en la forma leve y moderada por 6 – 12 meses; el trimetoprim-sulfametoxazol es una alternativa, en tanto que la anfotericina B se reserva para las formas severas (11). En los casos descritos se inició manejo con itraconazol.

En Colombia la infección se ha reportado desde 1950 (12), convirtiéndose en una de la micosis

sistémicas más frecuentes, seguida de la histoplasmosis (13). Teniendo en cuenta que el país cuenta con un área rural del 94%, que de la población total un 32% habita dicha zona y que 9 de 32 departamentos se consideran áreas endémicas (Santander en segundo lugar luego de Antioquia) (14), adquiere relevancia el estudio y reporte de casos con esta patología para entender más su comportamiento y verdadera incidencia, con miras a establecer medidas de prevención y tratamiento dadas las secuelas que puede generar. Resulta interesante el factor protector de la infección en las mujeres, al parecer por la presencia de receptores 17- β -estradiol en el citoplasma de *P. Brasiliensis*; esta hormona femenina inhibe *in vitro* la transformación micelial a levadura del hongo (15), lo que puede explicar la mayor presencia de la enfermedad en hombres y a futuro abrir más campos de investigación y tratamiento. En la actualidad ya se han hecho estudios para desarrollar una vacuna humana contra la paracoccidioidomicosis (16).

Bibliografía

1. Torrado E, Castañeda E, De la Hoz F, Restrepo A. Paracoccidioidomicosis: Definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica*. 2000;20(2):327-34.
2. Wanke B, Abidon M. Paracoccidioidomycosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1245-49.
3. Bagagli E, Theodoro RC, Bosco SM, McEwen JG. *Paracoccidioides brasiliensis*: phylogenetic and ecological aspects. *Mycopathologia*. 2008;165:197-207.
4. Costa AN, Benard G, Pereira AL, Fujita CL, Kono AS, Salge JM, et al. The lung in paracoccidioidomycosis: new insights into old problems. *Clinical Science*. 2013;68(4):441-48.
5. Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, Sato PK, Shikanai-Yasuda MA, Soares Felipe MS. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol*. 2013;8(9):1177-91.
6. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Principles and practice of infectious diseases. 8th. Edition. 2014:2996-8.
7. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, Zanetti G, Takayasu TC, Escuissato DL, et al. Thoracic paracoccidioidomycosis: Radiographic and CT Findings. *RadioGraphics*. 2012;32:71-84.
8. Costa de Freitas RM, Prado R, Silva do Prado FL, Braga de Paula I, Alves Figueiredo MT, Ferreira CS, et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. *Revista do Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010;43(6):651-56.

9. Marchiori E, Valiante PM, Mauro Mano P, Zanetti G, Es-cuissato DL, Souza AS, et al. Paracoccidioidomycosis: High-resolution computed tomography - pathologic correlation. *Eur J Radiol.* 2011;77:80-4.
10. Arciniegas Quiroga W, Orjuela Zuluaga DL. Paracoccidioidomycosis crónica. Reporte de un caso. *Investigaciones Andina.* 2011;22(13):228-35.
11. Shikanai Yasuda MA. Paracoccidioidomycosis treatment. *Rev Inst Med Trop. Sao Paulo.* 2015;57(19):31-7.
12. Mendez-Lemaitre A. Blastomycosis suramericana y otras micosis en Colombia. *Rev Hosp Samaritana.* 1950;1:3-20.
13. Moriones Robayo CA, Guerra Ortiz CP. Histoplasmosis laríngea: reporte de primer caso en Colombia. *Colombia Médica.* 2014;45(4).
14. Torrado E, Castañeda E, de la Hoz H, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica.* 2000;20:327-34.
15. Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover P, Feldaman D, Stevens DA. Estrogens inhibit mycelium to yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Infect Immunol.* 1984;46:346-53.
16. Travassos LR, Taborda CP. Paracoccidioidomycosis vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2012;8.

Neumonía organizativa criptogénica

Cryptogenic organizing pneumonia

JORGE L. QUINTERO BARRIOS, EDER A. HERNÁNDEZ RUIZ, ERIKA G. GUARÍN NAVAS

Resumen

La neumonía organizativa criptogénica es una enfermedad inflamatoria y fibrótica que involucra bronquiólos distales, ductos alveolares y alvéolos peribronquiales produciendo un patrón pulmonar restrictivo.

Se expone el caso de hombre de 33 años de edad, con antecedente de retraso del desarrollo psicomotor, quien ingresó a urgencias con cuadro clínico sugestivo de infección respiratoria baja, fue hospitalizado e iniciaron antibióticos sin obtener mejoría clínica. Se tuvieron en cuenta hallazgos tomográficos y respuesta al tratamiento instaurado para realización de fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial cuyo informe concluyó neumonía organizativa criptogénica.

Este caso clínico exhibe un paciente con diagnóstico confirmado desde el punto de vista histopatológico y su posible asociación etiológica.

Palabras clave: neumonía organizativa criptogénica, NOC, lavado broncoalveolar, enfermedad pulmonar intersticial, cuerpos de Masson.

Abstract

Cryptogenic organizing pneumonia is an inflammatory disease that involves the distal bronchioles, alveolar ducts, and peribronchial alveoli, producing a restrictive pulmonary pattern.

We present the case of a 33-year-old man with a background of delayed psychomotor development who presented to the emergency department with a clinical picture suggesting lower respiratory infection. The patient was hospitalized and received antibiotics, without clinical improvement. Tomographic findings and poor response to treatment were taken into consideration for performing bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy, whose report was conclusive for cryptogenic organizing pneumonia.

This clinical case shows a patient with a histopathologically confirmed diagnosis and its possible etiological association.

Keywords: cryptogenic organizing pneumonia, bronchoalveolar lavage, interstitial pulmonary disease, Masson bodies.

Fundación Hospital Universidad Del Norte. Soledad, Atlántico, Colombia.

⁽¹⁾Neumólogo e internista, Fundación Hospital Universidad del Norte, Barranquilla-Colombia.

⁽²⁾Internista, Fundación Hospital Universidad del Norte, Barranquilla-Colombia.

⁽³⁾Médico, Fundación Hospital Universidad del Norte, Barranquilla-Colombia.

Correspondencia: Eder Augusto Hernández Ruiz, correo electrónico: eahernandez@uninorte.edu.co

Recibido: 20/09/16. Aceptado: 20/11/16.

Introducción

La bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa fue descrita en 1985 por Epler et al., cuyo mérito consistió en la descripción de 2.500 biopsias pulmonares en las que se identificó un patrón característico, anexándolo al extenso grupo de enfermedades infiltrativas pulmonares (1). Posteriormente, en 1983 Davison et al. acuñaron el término de neumonía organizativa criptogénica (2).

Se trata de un síndrome clínico patológico resultante de un daño pulmonar que conlleva un proceso de reparación con producción de tejido de granulación en los bronquiólos y conductos alveolares que se extienden de manera distal hacia los alvéolos y producen un defecto ventilatorio de tipo restrictivo. En cuanto a la etiología, puede ser un proceso aislado (3) o presentarse en el contexto de una enfermedad autoinmune (4), reacción a medicamentos (5, 6), procesos infecciosos y/o inflamatorios entre otros (7). Es una enfermedad pulmonar con escasos datos epidemiológicos dada su diversidad en cuanto a presentación clínica y radiológica y por ende una

entidad subdiagnosticada que supone un reto diagnóstico. A pesar de tener la sospecha clínica es necesario realizar confirmación patológica preferiblemente a través de biopsia transbronquial o mediante biopsia por toracoscopia (8).

Caso

Se trata de un hombre de 33 años con cuadro clínico de 7 días de evolución caracterizado por fiebre de 39°C intermitente, sin predominio horario, asociado a tos seca, astenia y adinamia; antecedente de retraso del desarrollo psicomotor en manejo con clozapina 25 mg desde hace aproximadamente 4 años. Comentó pérdida de peso en los últimos meses no cuantificada y cuadros gripales a repetición.

En el examen físico de ingreso se documentó: tensión arterial: 120/80 mm Hg, frecuencia cardíaca: 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 32 respiraciones por minuto, temperatura: 38.6°C, SaO₂: 94%. A la auscultación pulmonar murmullo vesicular disminuido y crépitos finos bilaterales de predominio basal. Se realizó radiografía de tórax



Figura 1. (A) Radiografía de tórax proyección posteroanterior. Patrón micronodulillar sin patrón de consolidaciones. Volumen pulmonar conservado. (B).Radiografía de tórax proyección lateral. Ángulos costo y cardiofrénicos de aspecto normal.

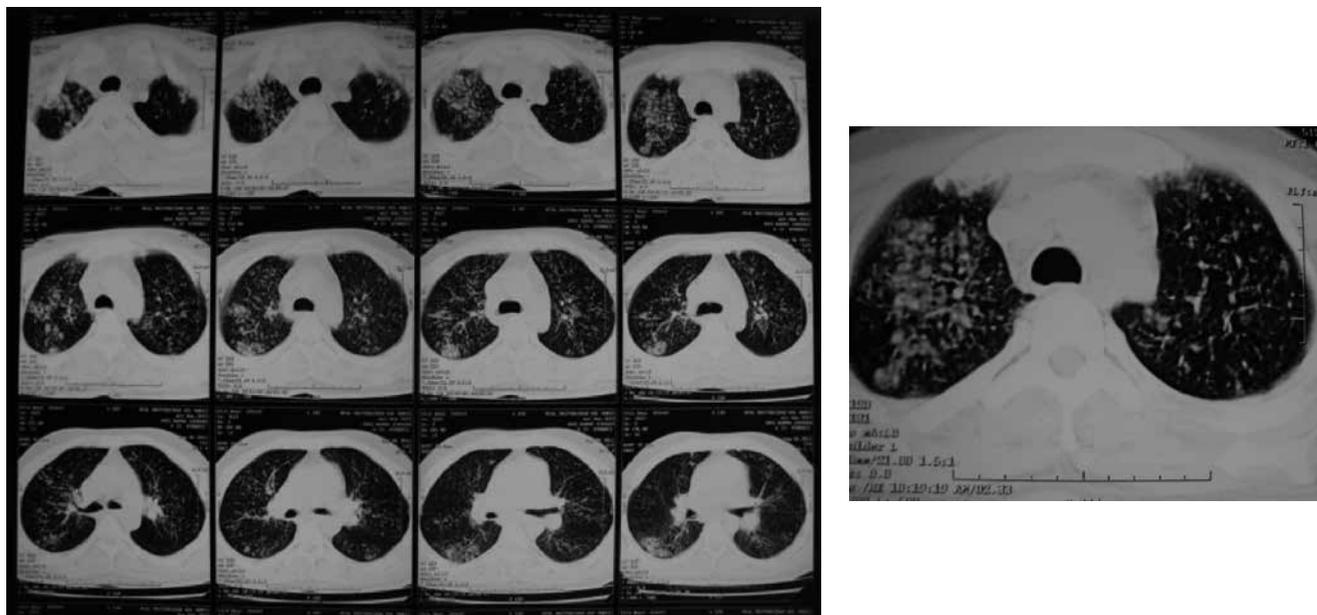


Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax. Enfermedad pulmonar intersticial mixta en ambos campos pulmonares con tendencia a la coalescencia en lóbulo superior e inferior. Sugiere como primera posibilidad enfermedad granulomatosa tipo TBC y a considerar Sarcoidosis dentro de otros diagnósticos.

(figuras 1 A, B) la cual reportó patrón micronodulillar sin consolidación. Volumen pulmonar conservado. Los ángulos costo- y cardiofrénicos eran de aspecto normal Hemograma: leucocitos: $20.700 \times 10^3/\text{mm}^3$, neutrófilos: 84,4%. Proteína C reactiva: 179 mg/dl. Gases arteriales: pH: 7,433, PCO_2 : 42,0, PO_2 : 57,5, HCO_3 : 27,4, SaO_2 : 90,7, FiO_2 : 21%, pO_2/FiO_2 : 274.

Se planteó sepsis de origen pulmonar secundaria a neumonía adquirida en la comunidad por lo cual se inició manejo con ampicilina-sulbactam y claritromicina y se completaron paraclínicos: función renal y hepática normal, VIH y VDRL negativos, LDH y fosfatasa alcalina normales. Persistió con picos febriles, así que se solicitaron hemocultivos, reportándose como negativos. En tomografía computarizada de tórax (figura 2) se evidenció Enfermedad pulmonar intersticial mixta en ambos campos pulmonares con tendencia a la coalescencia en lóbulo superior e inferior. Sugiere como primera posibilidad enfermedad granulomatosa tipo TBC y a considerar sarcoidosis dentro de otros diagnósticos. Por hallazgos tomográficos y mala respuesta a tratamiento instaurado se

realizó fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial la cual reportó “parénquima pulmonar con consolidación alveolar y presencia de abundantes cuerpos de Masson ocupando la luz tanto de alvéolos como de bronquios. Las coloraciones especiales para micobacterias, hongos y neumocistis fueron negativas”. Se concluyó que el patrón histopatológico en este caso correspondía a neumonía organizativa criptogénica.

Discusión

La neumonía organizativa criptogénica es un síndrome descrito por Epler et al. en 1985 cuya etiología puede ser idiopática o secundaria a procesos que inducen lesión pulmonar, tales como, infecciones, inhalación de tóxicos, reacción a medicamentos, radiación, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias, uso de cocaína y transplantes alogénicos (8). Cabe destacar que se ha encontrado asociación de esta con enfermedades como artritis reumatoide y el síndrome de Felty (3, 9).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas; inicia con cuadro febril subagudo similar a la

influenza seguido por tos sin expectoración, disnea, malestar general, fatigabilidad y pérdida de peso (10). Al examen físico es común auscultar sibilancias espiratorias y/o crépitos. Los exámenes de laboratorio también son inespecíficos. Hay alteración de la función pulmonar, siendo el patrón restrictivo el más habitual, con disminución de la capacidad de difusión del CO₂ (DLCO₂) (11, 12). El epitelio alveolar reacciona expresando el MHC clase II con producción local de citoquinas, presentación de auto-antígeno que conlleva a activación de células T, cascada de la inflamación y proliferación de fibroblastos que generan tejido de granulación (11, 13). El colágeno laxo presente en bronquiolos respiratorios y conductos alveolares se extiende distalmente hacia los alvéolos formando los cuerpos de Masson (14). Estos cambios se pueden asociar con un infiltrado inflamatorio intersticial, por lo cual la neumonía organizativa criptogénica se puede clasificar dentro de enfermedad inflamatoria intersticial (8, 15). En cuanto a histología, se caracteriza por tejido de granulación en la luz de bronquios, conductos alveolares y algunos alvéolos con cierto grado de infiltración de células mononucleares y macrófagos espumosos (16, 17).

Los tres patrones radiológicos principales son:

1. Múltiples opacidades alveolares usualmente bilaterales y migratorias.
2. Opacidad solitaria en forma de nódulo o masa.
3. Opacidades infiltrantes reticulares y/o alveolares superpuestas (11).

En cuanto a la escanografía de tórax, el patrón establecido es de radioopacidades que ocupan múltiples alvéolos en ambos pulmones con densidades que van desde patrón intersticial difuso (vidrio esmerilado) (14, 18) hasta consolidación, y varían en tamaño, desde centímetros hasta ocupación total de lóbulo. La mayoría son periféricas y exhiben patrón migratorio; el broncograma aéreo es visible a través de la consolidación, mientras que el volumen pulmonar se conserva (19).

El lavado broncoalveolar muestra un incremento en la celularidad, con predominio linfocitario; se

pueden observar macrófagos espumosos y células plasmáticas. En general, muestra una baja sensibilidad (64%) y especificidad (86%) en esta entidad, pero su realización constituye una ayuda complementaria inestimable siendo útil para descartar enfermedades infecciosas o procesos neoplásicos (20, 21).

Esta patología debe sospecharse en el contexto de paciente con historia clínica compatible, neumonía refractaria al tratamiento y/o persistencia de anomalías en la radiografía de tórax (12). Por lo general, no responde a los antibióticos y tiene una excelente respuesta a los corticoides, que son el pilar del tratamiento (11).

En el caso expuesto fue necesario practicar fibrobroncoscopia más lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial para confirmar el diagnóstico a pesar de su baja sensibilidad (22). La confirmación histológica puede obtenerse por biopsia transbronquial, videotoracosopia o minitoracotomía pulmonar. La fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial es el método más utilizado para llegar al diagnóstico; sin embargo, ha sido cuestionado debido al pequeño tamaño de las muestras. La biopsia pulmonar mediante videotoracosopia o minitoracotomía debería ser reservada para los casos con diagnóstico negativo en la fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial.

No fue posible establecer la etiología aunque se tuvo la sospecha clínica de que podría estar asociada al uso de clozapina, puesto que en la literatura se describe un caso clínico que correlaciona exposición y entidad (4). El paciente tuvo buena respuesta clínica con el uso de prednisolona y en controles médicos posteriores se evidenció mejoría clínica.

Conflicto de interés

Ninguno.

Financiación

Este estudio fue financiado por los investigadores.

Bibliografía

1. Epler G R, Colby T V, Mc Loud T C, Carrington C B, Gaensler E A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Eng J Med. 1985;312:152-8.

2. Davison AG, Heard BE, McAllister WA, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med.* 1983;52:382-94.
3. Disayabutr S, Calfee CS, Collard HR, Wolters PJ. Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Med* 2015;13:245.
4. Camargo JP, Villa LM, García P, Sánchez E, Saavedra A.. Neumonía organizada criptogénica como presentación inicial de la artritis reumatoide. *Act Med Colomb.* 2012;37:27-30.
5. A. Lewis A, Gibbs A, Hope-Gill B. Probable occupational pneumonitis caused by inhalation of crushed clozapine. *Occup Med UK.* 2012;62:385-7.
6. Lee J, Choi S, Choi K, Cha S, Park T, Kim C. Propylthiouracil-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Intern Med.* South Korea. 2013;52:2657-9.
7. Gaillet G, Favelle O, Guillemineault L, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for severity of organizing pneumonia. *Respiration.* 2015;89:119.
8. Disayabutr S, Calfee CS, Collard HR, Wolters PJ. Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Med.* 2015;13:245.
9. Pardo J, Panizo A, Sola I, Queipo F, Martinez A, Peñuela A, et al. Prognostic value of clinical, morphologic and immunohistochemical factors in patients with bronchiolitis obliterans organizing-pneumonia. *Hum Pathol Spa.* 2013;44:718–24.
10. Gómez Aldana A, Gutiérrez Dávila J, Díaz Jiménez M, Fernández Ávila D. Neumonía organizativa criptogénica asociada a síndrome de Felty. *Rev Colomb Reumatol.* 2012;19:99-104.
11. Marina Robles A, Casas JP, Pereyra MA, Sanchez C. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizante, un amplio espectro clínico para una histología similar. *Rev Arg Med Resp.* 2005;1:20-6.
12. Timpone V, Didomenico P, Huynh B, Bravo L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to chronic aspiration of pharmaceutical tablets: Radiologic-pathologic correlation. *Eur J Radiol Extra.* 2008;67:99–101.
13. Ergin A, Fong N, Daw H. Rituximab-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Hindawi Publishing Corporation, *Case Reports in Medicine;* 2012.
14. F. Díaz F, Collazos J, Martinez EJ. Mayo bronchiolitis obliterans in a patient with HIV infection. *Resp Med Spa.* 1997;91:171-3.
15. M. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette CH, Padovani B. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Am J Diagn and Interv Imaging.* 2014;95:771-7.
16. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
17. Cheng et. al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to titanium nanoparticles in paint. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:666-9.
18. S. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, M. L. Schiattone ML, Burzi M., Rossi A et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Resp Med.* 2000;94:702-8.
19. Faria IM, Zanetti G, Barreto MM, et al. Organizing pneumonia: chest HRCT findings. *J Bras Pneumol.* 2015;41:231.
20. Jareño E, Zamora E, Chillón M, Perez E, Villegas F, Forniés E, et al. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa idiopática. Utilidad y rentabilidad de técnicas y procedimientos diagnósticos en una serie de 20 pacientes. *Ann Med Int. Madrid.* 2001;18:63-8.
21. Olivares F, Fica A, Charpentier P, Hernández A, Manríquez ME, Castro M. Neumonía criptogénica organizada como diagnóstico diferencial de neumonía que no responde a tratamiento. *Rev Med Chile.* 2014;142(2):261-6.
22. Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Ryu JH, Nanni O, Scarpì E, et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern. *Respir Res.* 2012;13:96.

Tumor escamocelular pulmonar bien diferenciado que se presenta con cavitación, infiltración de reja costal y fístula a pared del tórax

Well differentiated squamous cell carcinoma of the lung that presented with cavitation, infiltration of the rib cage, and fistula to the chest wall

CAMILO ANDRÉS MEDINA, MD.⁽¹⁾; LUZ FERNANDA SUA, MD., PHD.⁽²⁾; LILIANA FERNÁNDEZ T. MD.⁽³⁾

Resumen

El cáncer escamocelular de pulmón es una patología de prevalencia alta en el mundo, en especial en personas fumadoras. Típicamente afecta la vía respiratoria de conducción y la variedad papilar tiende a invadir los bronquios. Los síntomas más frecuentes son causados por el efecto mecánico en la vía aérea inferior e incluyen tos, hemoptisis y neumonías recurrentes. Se expone el caso de un paciente con un tumor escamocelular bien diferenciado de pulmón con comportamiento atípico y agresivo, compromiso de la vía aérea, la pleura, la reja costal y los tejidos blandos del tórax hasta la piel; además de sus manifestaciones clínicas, estudios diagnósticos y la revisión de la literatura al respecto. El carcinoma escamocelular pulmonar forma parte de los tumores de células no pequeñas del pulmón. Es una neoplasia maligna típicamente productora de queratina que se diferencia por la histología y los estudios de inmunohistoquímica tiene una prevalencia mayor en los fumadores o exfumadores los cuales representan el 90% de los casos, el diagnóstico oportuno mejora la supervivencia y calidad de vida de los pacientes afectados. En esta oportunidad presentamos un caso con comportamiento atípico que nos enseña a incluirlo en el diagnóstico diferencial de lesiones que comprometen la pared del tórax.

Palabras clave: pulmón, invasión, escamo-celular, pared torácica.

Abstract

Squamous cell cancer of the lung is a common condition at the worldwide level, especially in smokers. It typically affects the conduction airway, and the papillary variety tends to invade the bronchi. The most common symptoms are caused by the mechanical effect on the lower airway, and include cough, hemoptysis, and recurrent pneumonia. We present the case of a patient with a well differentiated squamous cell tumor whose behavior was atypical and aggressive, with involvement of the airway, the pleura, the rib cage, and the soft tissues of the chest up to the skin. We also describe its clinical manifestations, diagnostic studies, and review the literature. Squamous cell carcinoma of the lung is one of the non-small-cell lung carcinomas. It is a malignant neoplasm that typically produces keratin, and is discriminated by histological and immunohistochemical studies. Its prevalence is higher among smokers and ex-smokers, who represent 90% of cases. Timely diagnosis improves the survival and quality of life of affected patients. In this article we present a case with atypical behavior; it teaches us to include this condition in the differential diagnosis of injuries compromising the chest wall.

Keywords: lung, invasion, squamous cell, chest wall.

⁽¹⁾Residente de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI. Cali, Colombia.

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

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

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

Recibido: 15/08/16. Aceptado: 13/09/16.

Introducción

El cáncer de pulmón es uno de los más frecuentes del mundo y es la neoplasia con mayor tasa de mortalidad. Tiene una relación causal ampliamente comprobada con el tabaquismo, el cual constituye el principal factor de riesgo y está implicado hasta en el 80 al 90% de los casos, principalmente entre fumadores activos. Otros factores de riesgo incluyen exposición ocupacional a asbestos, arsénico, níquel, hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre otros elementos usados por ejemplo en la industria de refinación del metal al igual que la radiación ionizante (1). Sin embargo, como en otras patologías, la combinación de factores medioambientales con individuos genéticamente susceptibles da una explicación más racional al problema ya que no todos los fumadores desarrollan cáncer y existen una minoría de casos en personas que nunca estuvieron expuestos al cigarrillo (2). La incidencia es mínima por debajo de los 40 años y aumenta notoriamente hasta los 80 años para después disminuir nuevamente (3); datos similares se dan en nuestra población según el Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC).

El termino cáncer pulmonar se usa para designar los tumores derivados del epitelio de las vías respiratorias (bronquios, bronquiolos y alveolos). Los mesoteliomas, los sarcomas y los linfomas son diferentes de los cánceres epiteliales pulmonares. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los tumores epiteliales de pulmón en cuatro grandes tipos histológicos que agrupan el 90% de las neoplasias a este nivel: carcinoma pulmonar de células pequeñas o microcítico y el de células no pequeñas o no microcítico que incluye: adenocarcinomas, carcinoma escamocelular o epidermoide y carcinoma de células gigantes o macrocelular. El 10% restante lo componen carcinomas indiferenciados, carcinoides, tumores de glándulas bronquiales (quisticos adenoides y mucoepidermoides), entre otros más raros (4).

El carcinoma escamocelular o epidermoide fue el tipo histológico más frecuente de cáncer pulmonar hasta mediados de 1980. No obstante, con la disminución del consumo de cigarrillo en las décadas más recientes y los cambios en los procesos de elaboración de la industria tabacalera incluyendo el

uso de diferentes tipos de filtros, el adenocarcinoma ha pasado a ser el tipo de cáncer pulmonar más común con hasta el 50% de los casos. El diagnóstico histológico de carcinoma escamocelular debe sospecharse cuando hay producción de queratina en las células tumorales y desmosomas intercelulares que generan puentes entre ellas, clásicamente vinculado con el antecedente de tabaquismo. En ausencia de estas, el diagnóstico puede establecerse mediante inmunohistoquímica con marcadores como p40, p63, CK5/6. Hasta el 80% de los tumores escamocelulares se origina en las porciones proximales del árbol tráqueo-bronquial mediante un proceso secuencial de metaplasia escamosa, displasia, carcinoma *in situ* y progresión de la lesión. Algunas de estas pueden mostrar extensa necrosis central con formación de cavitaciones evidentes en los estudios radiológicos como una masa cavitada con nivel hidroaéreo en su interior, semejantes a un absceso pulmonar y es el que con menor frecuencia produce metástasis a distancia y por lo tanto es el de mejor pronóstico relativamente comparado con los otros tipos histológicos de cáncer de pulmón. Según la clasificación de la OMS los carcinomas epidermoide-pulmonares se subdividen en papilares, células claras, células pequeñas (similaridad histológica con el microcítico) y basaloide (4).

Caso

Paciente de sexo masculino, de 59 años, natural y procedente de Villa Rica, Cauca, Colombia, cortero de caña durante la mayor parte de su vida, hipertenso con mala adherencia a la terapia farmacológica, fumador activo de cigarrillo desde los 15 años de edad con un índice promedio de 30 paquetes/año e historial importante de alcoholismo hasta el año anterior a la consulta, sin otros antecedentes relevantes. Relató un cuadro clínico de 8 meses de evolución consistente en dolor en el hemitórax izquierdo y abultamiento progresivo en la región inframamaria ipsilateral, deterioro de su capacidad funcional a causa del dolor hasta el punto de estar incapacitado para laborar desde tres meses antes de la consulta. Tos ocasional no productiva, episodio aislado de hemoptisis, sin disnea, sin fiebre, sin hospitalizaciones previas. Había recibido múltiples esquemas

analgésicos con respuesta parcial. Refería pérdida de aproximadamente 8 kg de peso, en los últimos seis meses. Consultó por reagudización del dolor, que se irradiaba a todo el tórax y causaba limitación funcional marcada, y aparición de cambios inflamatorios locales en la lesión descrita previamente.

En la atención inicial enfocaron los hallazgos a un proceso infeccioso de los tejidos blandos del tórax, razón por la cual recibió múltiples esquemas antibióticos con oxacilina, clindamicina, vancomicina y ampicilina-sulbactam por un par de semanas sin aportar mejoría. En la radiografía de tórax se identificó una masa en el tercio medio del hemitórax izquierdo y fue remitido a nuestra institución con sospecha de un absceso pulmonar izquierdo drenado a la pared torácica (figuras 1A y B).

Al ingreso se encontró TA: 135/78 mm Hg, FC: 87 latidos por minuto, T: 36,8°C, FR: 16 por minuto, SaO₂ 93% FIO₂ 21%. Karnofsky 90. Paciente afrodescendiente, en aceptables condiciones generales, palidez en mucosas, con disminución de masa muscular corporal, sin evidencia de dificultad

respiratoria, con algunos ganglios pequeños palpables en la base izquierda del cuello e incremento marcado de medida anteroposterior de este hemitórax por una lesión tumoral con apariencia abscedada a nivel del quinto espacio intercostal con línea axilar anterior izquierda, salida de material purulento en cantidad moderada, muy dolorosa y pétrea a la palpación y cambios inflamatorios locales. A la auscultación pulmonar se halló murmullo vesicular abolido en la mitad inferior del campo pulmonar izquierdo sin anomalías en los ruidos cardiacos, abdomen sin viceromegalias y extremidades sin edemas. El examen neurológico fue normal.

Se ordenó escanografía de tórax en la que se apreció gran masa de aspecto neoplásico localizada en el lóbulo superior izquierdo, la cual estaba en estrecho contacto con el mediastino y pericardio, comprometía los bronquios segmentarios, obliteraba el segmento lingular y continuaba a la pared torácica produciendo destrucción ósea del cuarto arco costal y en menor grado del quinto y sexto, con extensión a los tejidos blandos adyacentes y presencia de

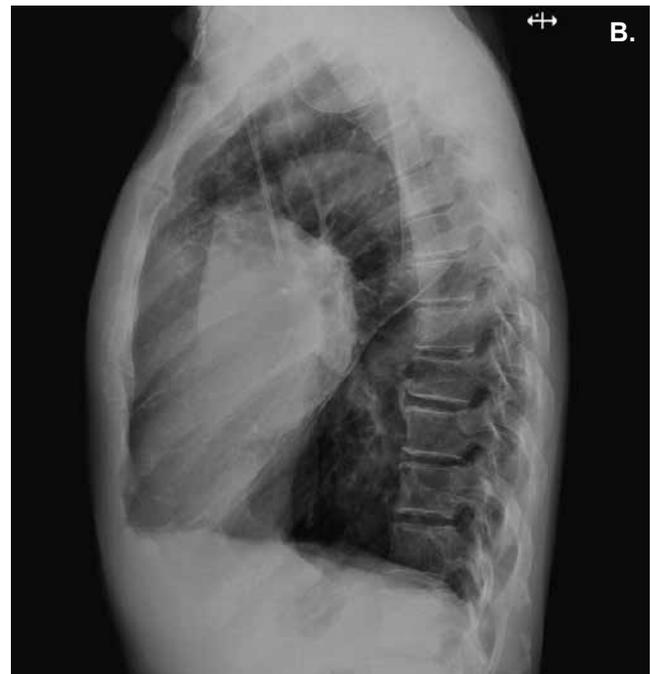


Figura 1. A y B. Radiografía de tórax PA y lateral en la que se aprecia opacidad parenquimatosa en el tercio medio del hemitórax izquierdo con signo de silueta en el borde izquierdo del corazón.

líquido y burbujas de aire en su interior, de 16, x 13 x 12, cm en sentido longitudinal, anteroposterior y transverso respectivamente, tendencia a la cavitación y sin alteraciones parenquimatosas en el campo pulmonar derecho (figuras 2A, B, C, D). Recibió un ciclo corto de antibióticos, se descartó infección por

bacterias usuales, Nocardia, Actinomicetes, hongos y tuberculosis por técnicas de detección molecular y múltiples cultivos negativos en sangre, secreción y muestras histológicas de biopsia percutánea guiada por ultrasonido (figura 3) y transbronquial. Los estudios histopatológicos de las biopsias percutánea,

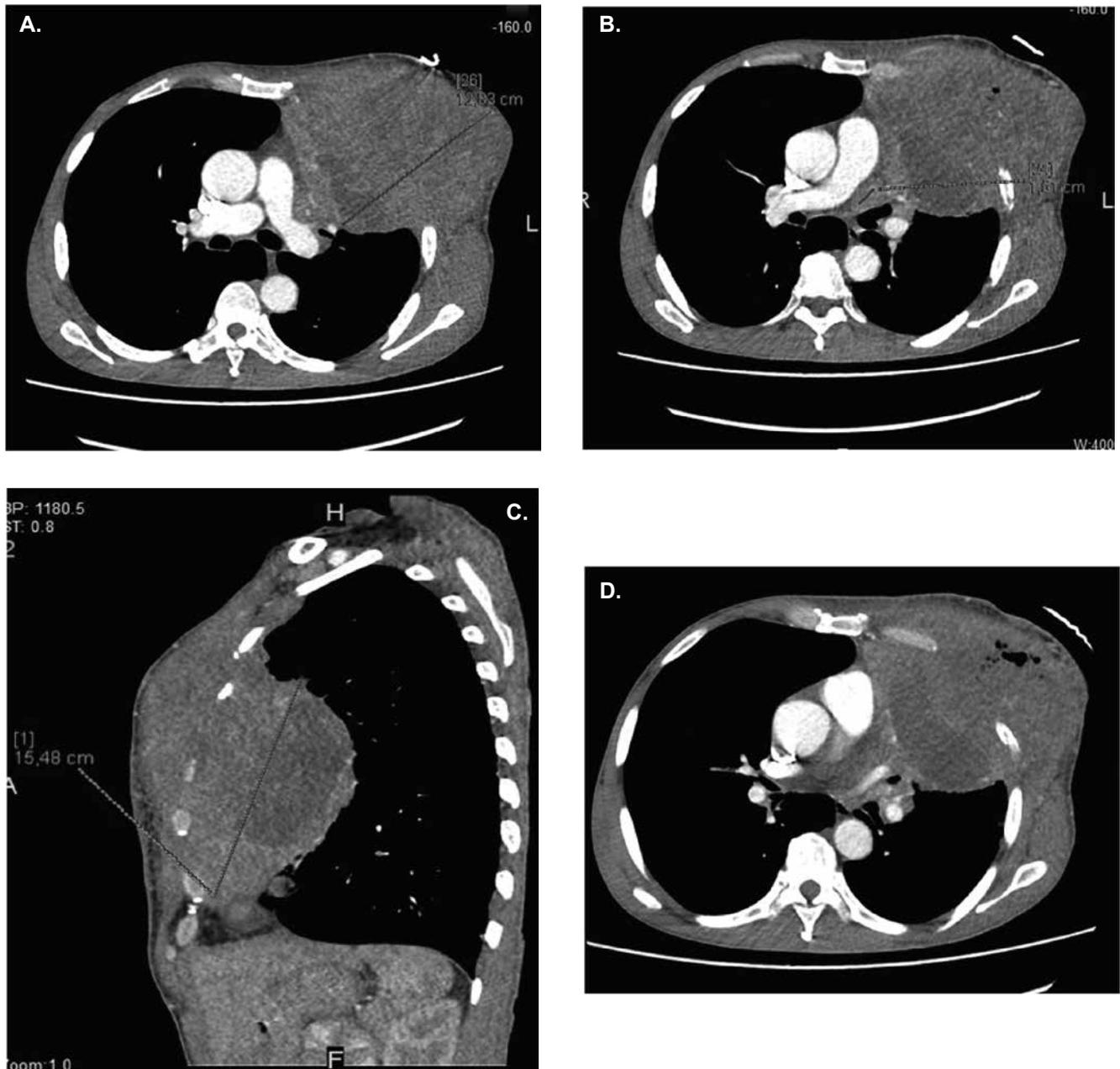


Figura 2. A, B, C, D Aspecto de la escanografía de tórax en la que se aprecia una gran masa en contacto con el mediastino y la arteria pulmonar izquierda, destrucción de los arcos costales, de densidad heterogénea, líquida en la parte central y con burbujas por necrosis o sobreinfección con extensión a los tejidos blandos de la pared.

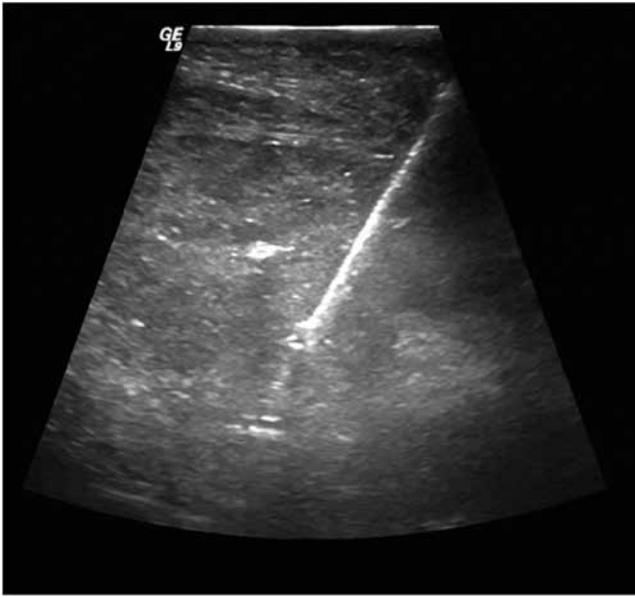


Figura 3. Toma de biopsia percutánea guiada por ultrasonido de la pared del tórax izquierdo.

transbronquial y la citología del lavado broncoalveolar concordaron con patrón histológico de carcinoma escamocelular. Se evaluaron diez fragmentos de tejido con coloración H&E de los cuales cinco correspondían a queratina, uno a mucosa respiratoria y cuatro a una neoplasia maligna de origen epitelial, compuesta por células escamosas con puentes

intercelulares. La técnica de inmunohistoquímica demostró la lesión expresa del gen p63, con co-expresión de CK5/6. No se expresó CK7 o TTF1, además de patrón morfológico y perfil de expresión inmunohistoquímica de carcinoma de células escamosas bien diferenciado (figuras 4 A y B). Se inició quimioterapia con paclitaxel y carboplatino, y se dio de alta para continuar tratamiento ambulatorio.

Discusión

El éxito en el tratamiento de los tumores de células no pequeñas del pulmón sigue siendo muy pobre, entre otras razones porque el comportamiento biológico del tumor no sigue un patrón definido y usualmente no se puede predecir su desenlace. Hasta ahora, a pesar de la búsqueda activa de marcadores pronósticos nuevos, el estadio tumoral es aun el factor pronóstico más importante; además algunos autores han sugerido que la cavitación dentro de la lesión tumoral puede tener un factor pronóstico negativo significativo (5). Esta última es bastante común en el cáncer de células escamosas; el mecanismo para la formación de las lesiones cavitadas o en proceso de cavitación, como en este caso, no está completamente establecido pero puede ser secundario a isquemia, infección y necrosis con subsecuente expectoración de las masas necróticas a través del bronquio o como en este caso con fistulización a la

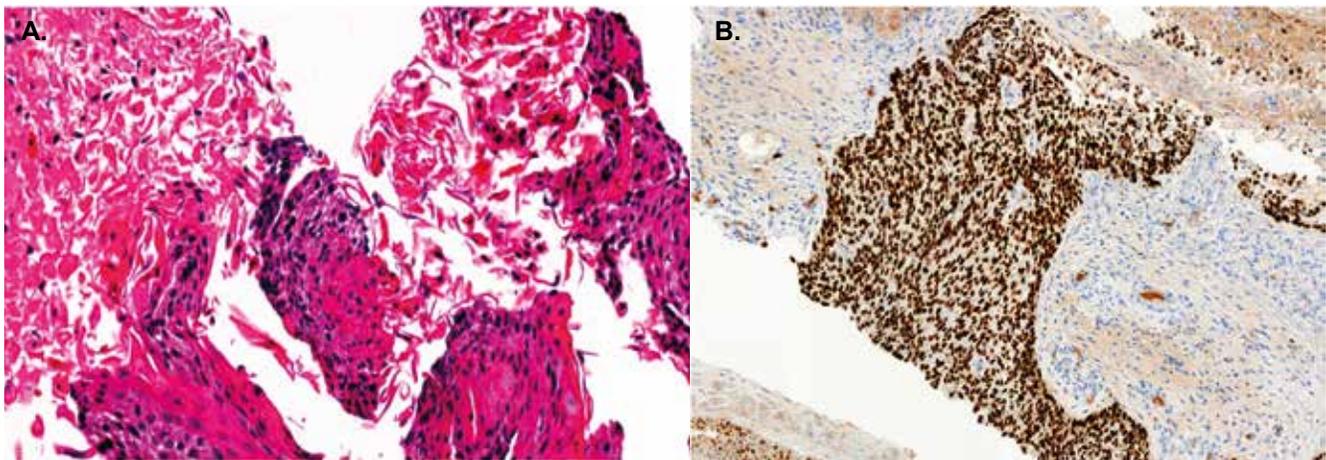


Figura 4. A. Carcinoma de células escamosas bien diferenciado, coloración de Hematoxilina & Eosina. B. Expresión del gen p63 en los núcleos tumorales (inmunohistoquímica).

pared del tórax, situación extremadamente infrecuente (6). Las lesiones cavitadas tumorales pueden ser interpretadas como abscesos pulmonares y así retardar el diagnóstico durante el tratamiento de los mismos; se sabe además que en un 5 al 15% de los abscesos pulmonares se encuentra cáncer pulmonar subyacente que predispone a la infección (7), sin tener en cuenta los demás diagnósticos diferenciales como la tuberculosis pulmonar y las infecciones por *Nocardia* y *Actinomicetos*.

La fístula a la pared del tórax habla de una enfermedad muy avanzada con pronóstico pobre.

En conclusión, se presentan los hallazgos radiológicos y patológicos de un paciente con una gran masa tumoral de células escamosas, bien diferenciado, acompañado de cavitación, licuefacción y drenaje a través de la pared del tórax.

Bibliografía

1. Pass HI, Ball D, Scagliotti GV (eds). The IASLC Approach of Thoracic Oncology. Chapter 1. Aurora, CO: International Association for Study of Lung Cancer; 2014. p. 3-13.
2. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1367-803.
3. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer incidence in five continents, Vol. X. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO, Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2015.
5. Kotodziejcki LS, Dyczek S, Duda K, Goralczyk KJ, Wysocki MW, Lobaziewicz W. Cavitated tumor as a clinical subentity in squamous cell lung cancer patients. *Neoplasma*. 2003;50:66-73.
6. Gasinska A, Kolodziejcki L, Niemiec J, Dyczek S. Clinical significance of biological differences between cavitated and solid form of squamous cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;49:171-9.

Carcinoma escamocelular de pulmón

Squamous cell carcinoma of the lung

CARLOS GARCÍA, MD.⁽¹⁾; SARA RODRÍGUEZ-TAKEUCHI, MD.⁽²⁾; HÉCTOR ESCOBAR, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas, Fundación Valle de Lili. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

⁽²⁾Residente de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Fundación Valle del Lili. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Correspondencia: Carlos García, correo electrónico: medgarc98@yahoo.com

Recibido: 03/10/16. **Aceptado:** 30/10/16.

Introducción

El carcinoma escamocelular representa el 30% de los tumores pulmonares (1). En el 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una actualización de la clasificación de este tumor incluyendo cuatro subtipos histológicos: queratinizante, no-queratinizante, basaloide e *in situ* (2).

Radiografía de tórax

La mayoría de veces estos tumores se localizan en forma central en el pulmón dentro de los bronquios

principales, lobares o segmentarios en aproximadamente dos tercios de los casos (3), comúnmente causan colapso pulmonar (4) (figura 1) y pueden crecer por encima de 4 cm, con un diámetro promedio al momento del diagnóstico de 2,5 cm (5, 6); adicionalmente, no hay una característica típica de los bordes de la lesión los cuales pueden ser lobulados, espiculados o lisos (figura 2). Por su parte, se encuentra necrosis central y cavitación hasta en un 15% de los casos (3, 7), y la pared de la cavitación típicamente es gruesa e irregular y no presenta niveles hidroaéreos (3, 8).

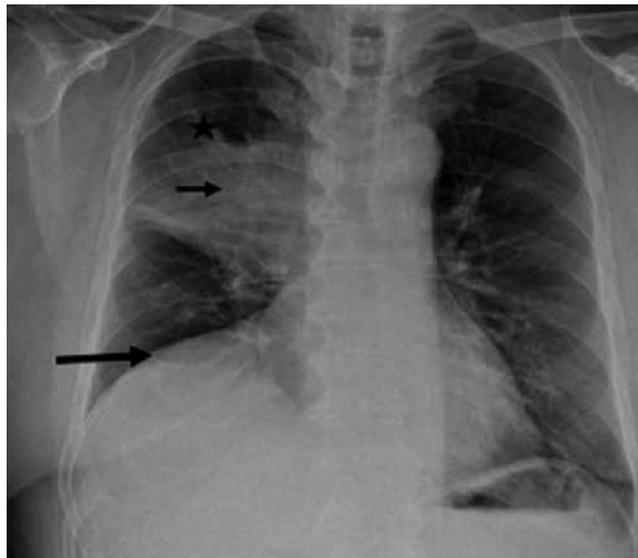


Figura 1. Radiografía de tórax en proyección postero-anterior correspondiente a paciente de 68 años de edad con antecedente de consumo de tabaco. Se evidencia masa de densidad homogénea en la región parahiliar derecha con atelectasia del lóbulo inferior derecho (flecha corta) y elevación del hemidiafragma derecho (flecha larga) con atelectasias subsegmentarias del lóbulo superior (estrella negra).

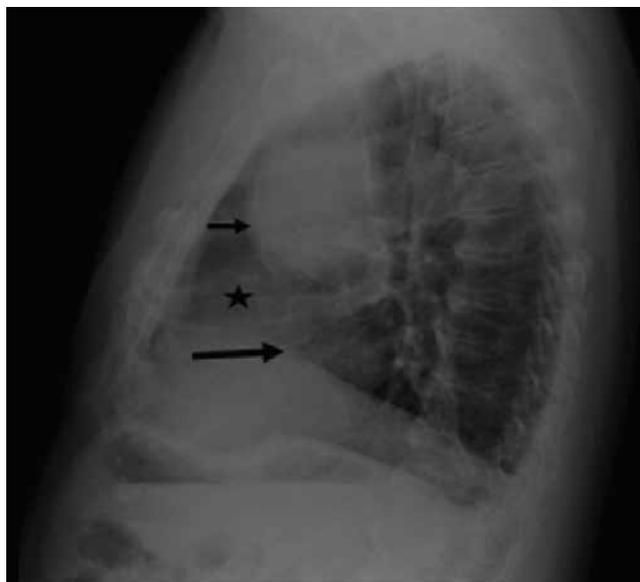


Figura 2. Radiografía lateral del paciente anterior que muestra masa de densidad homogénea ubicada en el mediastino anterior, de bordes lisos y definidos (flecha corta) con atelectasia del lóbulo medio (flecha gruesa) que ocasiona elevación del hemidiafragma derecho (flecha larga). La biopsia reportó carcinoma de pulmón de células no pequeñas, tipo escamocelular moderadamente diferenciado.

La manifestación típica del carcinoma escamocelular es la obstrucción endobronquial parcial o total, que con frecuencia puede conducir a neumonía postobstructiva; por tanto, todos los casos de neumonía en los adultos deben ser seguidos a través del tiempo, hasta la resolución radiológica completa de los infiltrados, para excluir una lesión subyacente causante de la neumonía, en estos casos postobstructiva (3, 6).

Dada la presencia de la masa central, el lóbulo es incapaz de colapsar por completo y puede producirse un contorno abultado de la atelectasia a causa del tumor primario, que puede dar la apariencia radiológica del signo de “la S de Golden” (3, 6).

Aproximadamente, un tercio de los carcinomas escamocelulares son periféricos y aparecen como un nódulo o masa pulmonar solitaria y su ubicación periférica es la causa más común del síndrome de Pancoast, caracterizado clínicamente por dolor y atrofia de los músculos de la extremidad superior ipsilateral

debido al compromiso del plexo branquial y al síndrome de Horner dado por compromiso de la cadena simpática y del ganglio estrellado.

La extensión hilar o mediastinal del carcinoma escamocelular puede causar ensanchamiento mediastinal, aumento del ángulo de la carina, pérdida de la concavidad de la ventana aortopulmonar y crecimiento del hilio en forma uni o bilateral en la radiografía de tórax (6).

Tomografía computarizada

La tomografía facilita una mejor caracterización del carcinoma escamocelular dado que este tumor puede pasar oculto en las radiografías (9). La particularidad más importante es su localización central por compromiso de los bronquios lobares o segmentarios (figura 2). La identificación de una masa central está presente en el 61% de los casos (10).

Los carcinomas escamocelulares se presentan como una masa de atenuación sólida y márgenes irregulares (11). Se cree que los contornos irregulares son consecuencia de la contracción de la porción central del tumor asociado a una respuesta desmoplásica por el crecimiento del mismo (10). Estas lesiones disminuirán la luz bronquial e infiltrarán su pared, de ahí que no sea infrecuente hallar atelectasias obstructivas segmentarias o lobares (10); esta última está presente hasta en el 56% de los casos (10).

Estos tumores pueden tener una cavitación central hasta en un 15% (figura 3), característica importante para diferenciarlo de otros tumores broncogénicos. Así mismo, es común visualizar la conexión de la cavitación central con la luz del bronquio (3, 10).

Las calcificaciones son infrecuentes en los tumores primarios de pulmón; se observan aproximadamente en 6% de los casos; los subtipos histológicos que más presentan calcificaciones son el carcinoma de célula pequeña y el carcinoma escamocelular (figura 4).

A diferencia del adenocarcinoma de pulmón, en el carcinoma escamocelular las metástasis tienden a

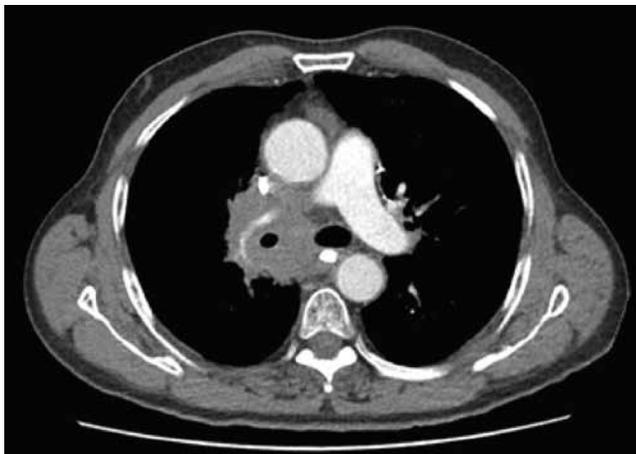


Figura 3. Masa hilar derecha, de bordes espiculados, con densidad de tejidos blandos, que ocasiona disminución de la luz del bronquio fuente derecha y de la arteria pulmonar derecha.

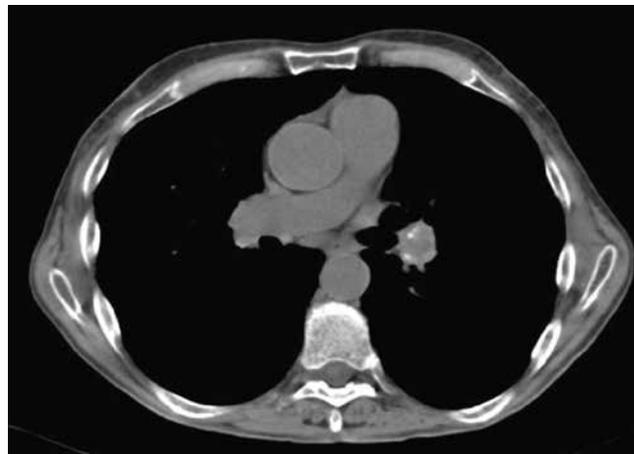


Figura 4. Nódulo hilar izquierdo con centro necrótico y calcificaciones periféricas lineales.

ser una manifestación radiológica tardía (1). La principal vía de diseminación del carcinoma escamocelular de pulmón es la extensión local a ganglios linfáticos hiliares o mediastinales (9). La diseminación linfangítica con engrosamiento liso o nodular de los septos interlobulillares, subpleurales y peribronco-vasculares no es una característica frecuente en el carcinoma escamocelular, y su presencia debe hacer sospechar un adenocarcinoma.

Bibliografía

- Munden RF, Bruzzi J. Imaging of non-small cell lung cancer. *Radiol Clin North Am.* 2005;43(3):467-80.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
- Rosado-de-christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1994;14(2):429-46.
- Byrd RB, Miller WE, Carr DT, Payne WS, Woolner LB. The roentgenographic appearance of squamous cell carcinoma of the bronchus. *May Clin Proc.* 1968;43:327-32.
- Armstrong P. Neoplasms of the lungs, airways and pleura. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM, eds. *Imaging of Diseases of the Chest.* 3rd. edition. London: Mosby (Harcourt); 2000. p. 305-401.
- Rosado de Christenson ML, Carter B. *Speciality imaging: thoracic neoplasm.* 2nd. Ed. Sec 2. Philadelphia, PA: Amirsys/Elsevier. 2nd Ed. 2016.
- Chaudhuri MR. Primary pulmonary cavitating carcinomas. *Thorax.* 1973;28:354-66.
- Meloud T, Boiselle Pm. *thoracic radiology: the requisites.* 2nd. ed. Chapter 11. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier 2nd de. 2010 Chapter 1; 2010. p. 260-2.
- Saida Y, Kujiraoka Y, Akaogi E, Ogata T, Kurosaki Y, Itai Y. Early squamous cell carcinoma of the lung: CT and pathologic correlation. *Radiology.* 1996;201(1):61-5.
- Sokhandon F, Sparschu RA, Furlong JW. Best cases from the AFIP: bronchogenic squamous cell carcinoma. *Radiographics.* 2003;23(6):1639-43.
- Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology.* 2007;242(2):555-62.
- Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, Dickson BA. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *AJR.* 1990;154(2):255-8.

Carcinoma de células escamosas y patología molecular

Squamous cell carcinoma and molecular pathology

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

⁽¹⁾Anatomía Patológica y Patología Clínica, Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Patología pulmonar. Ciencias Biomédicas. Línea de investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Auxiliar, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

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

Correspondencia: Luz Fernanda Sua, correos electrónicos: lufer24@hotmail.com, lfsua@fcvl.org

Recibido: 10/09/16. **Aceptado:** 28/09/16.

Terminología

Carcinoma de células escamosas.

Definición

Se trata de una malignidad primaria pulmonar que evidencia usualmente metaplasia escamosa como lesión preinvasiva la cual progresa a displasia, carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo. Tiene una asociación muy fuerte con el tabaquismo: más del 50% de los tumores de este tipo aparecen en fumadores y están relacionados directamente con el número de cigarrillos/año. Por consiguiente, dejar de fumar es la medida más eficaz para reducir el riesgo de cáncer de células escamosas en el mundo.

Características clínicas

El riesgo incrementa con la edad, siendo más frecuente en mayores de 70 años; el tabaco tiene alta asociación con la incidencia de este tumor en hombres, en especial de la etnia afroamericana. Se puede encontrar en pacientes asintomáticos entre el 7 al 10% de los casos, usualmente como hallazgo incidental en estudios rutinarios de imágenes. Los signos y síntomas más frecuentes son tos, hemoptisis y disnea; adicionalmente se puede asociar a los síndromes de Pancoast o de Horner, o a hipercalcemia

paraneoplásica. Se debe considerar carcinoma de células escamosas en fumadores con masas de presentación central y/o atelectasia postobstructiva con o sin neumonía.

Diagnóstico diferencial

- Adenocarcinoma
- Carcinoma de células pequeñas
- Metástasis mediastinales de otro tumor primario
- Tumores carcinoides

Diagnóstico

Es posible obtener muestras para estudio citológico de esputo en las cuales se pueden identificar células malignas, broncoscopia con un 40% de falsos negativos en el diagnóstico a pesar de lesiones endobronquiales y tumores centrales, cepillado de la mucosa bronquial y biopsias guiadas por imagen.

Patología

Macroscópica

Lesión endobronquial irregular, a veces de aspecto polipoide, con invasión de la pared bronquial, obstrucción endobronquial total o parcial y con compromiso frecuente de ganglios linfáticos. Un número considerable de tumores de células

escamosas se presenta con lesiones cavitadas de gran tamaño.

Microscópica

Células grandes con núcleos irregulares, nucléolos grandes, puentes intercelulares, perlas de queratina, eosinófilos, mitosis y necrosis tumoral (figura 1).

Patología molecular

Inmunohistoquímica

Tumores positivos para la proteína del gen p40 nuclear que demuestra su origen primario pulmonar (figura 2), además del gen p63 nuclear y en los citoplasmas para la citoqueratina 5/6 que confirma su origen en el epitelio escamoso (figura 3).

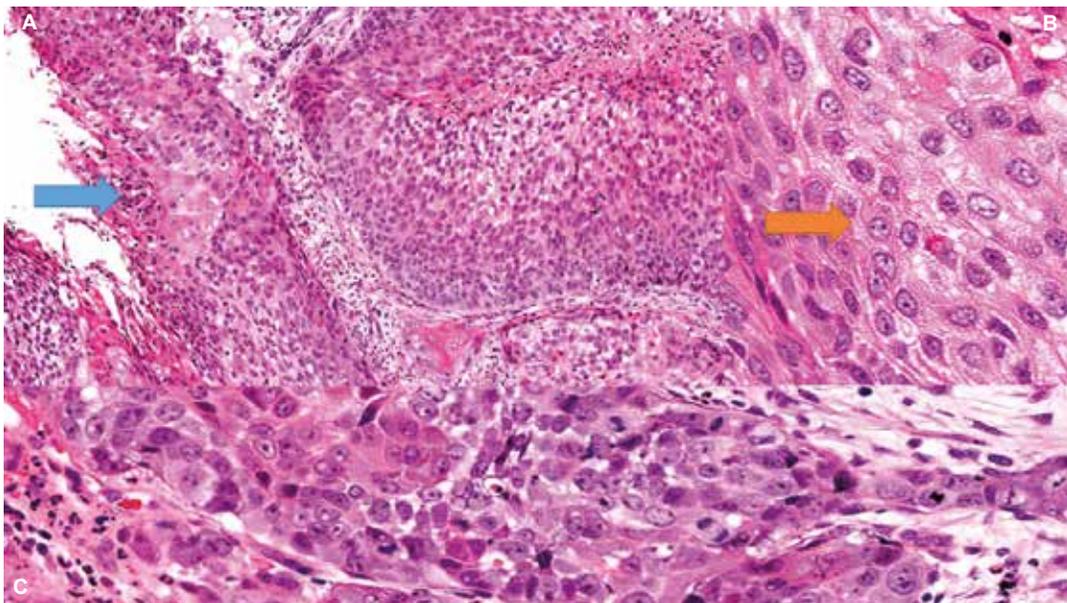


Figura 1. (A) Metaplasia y displasia de alto grado (flecha azul) con presencia de tumor de células escamosas infiltrante. (B) Células escamosas tumorales y puentes intercelulares (flecha naranja) característicos de este tipo tumoral. (C) Pleomorfismo celular y mitosis. Coloración H&E.

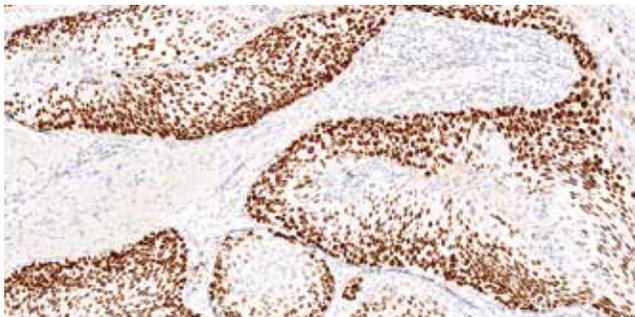


Figura 2. Técnica de inmunohistoquímica: expresión proteica del gen p40 nuclear que demuestra el origen primario pulmonar.

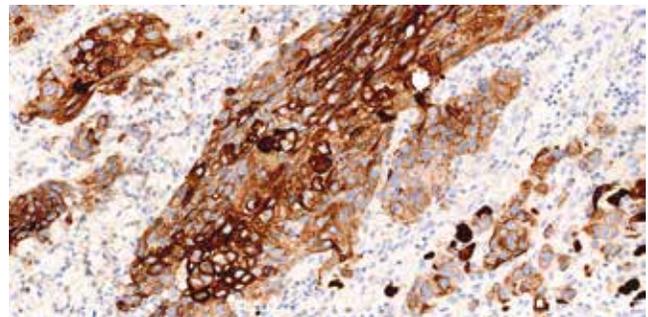


Figura 3. Técnica de inmunohistoquímica: expresión proteica de la citoqueratina 5/6 citoplasmática vista en las células de línea escamosa.

Son negativos para el gen TTF-1 nuclear y Napsina A citoplasmático.

Estudios de la mutación del gen EGFR (exones 18, 19, 20 y 21) y rearrreglos del gen EML4-ALK

En los tumores de células escamosas no están indicados los estudios de la mutación del gen EGFR ni los rearrreglos del gen EML4-ALK, a menos que se den en individuos jóvenes no fumadores en quienes además se pueden realizar estudios del PDL-1 (programmed death-ligand 1) para identificar

candidatos a inmunoterapia (actualmente en ensayos clínicos en Colombia).

Bibliografía

1. Kataoka K, Osaka E, Shimizu T, Okamura Y, Yoshida Y, Tokuhashi Y. Lung squamous cell carcinoma with brachial soft tissue metastasis responsive to gefitinib: Report of a rare case. *Thoracic Cancer*. 2016;7:676–80. doi: 10.1111/1759-7714.12366.
2. Fernández L, Sua L, Rodríguez L, Muñoz C, Velásquez M, Restrepo J. Epidermal growth factor receptor mutation in patients with non-small cell lung carcinoma in Fundación Valle del Lili, a university hospital of reference in Latin America. *Am J Respir Crit Care Med*.2016;193:A2598.

Tumor de células escamosas del pulmón

Squamous cell tumor of the lung

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽¹⁾

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

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

Recibido: 20/10/16. **Aceptado:** 15/11/16.

Paciente de 84 años con antecedente de tabaquismo activo de una cajetilla diaria de cigarrillos, quien consultó con historia de pérdida de peso, tos con expectoración hemoptoica y dolor incapacitante en la escápula derecha y el área costal izquierda, de dos meses de evolución. Se le halló adelgazado con disminución generalizada de los ruidos respiratorios y con dolor en las áreas comprometidas de la pared del tórax y la escápula.

En la escanografía de tórax se encontró una masa cavitada de paredes gruesas de 9,3 x 8,4 x 8 cm que infiltraba la pleura mediastinal a nivel del hilio y las paredes del bronquio principal izquierdo; además se evidenciaron varios nódulos espiculados en ambos campos pulmonares, cambios de enfisema centrilobulillar, bulas, derrame pleural izquierdo, compromiso de cuerpos vertebrales y arcos costales izquierdos (figuras 1 A, B, C, D).

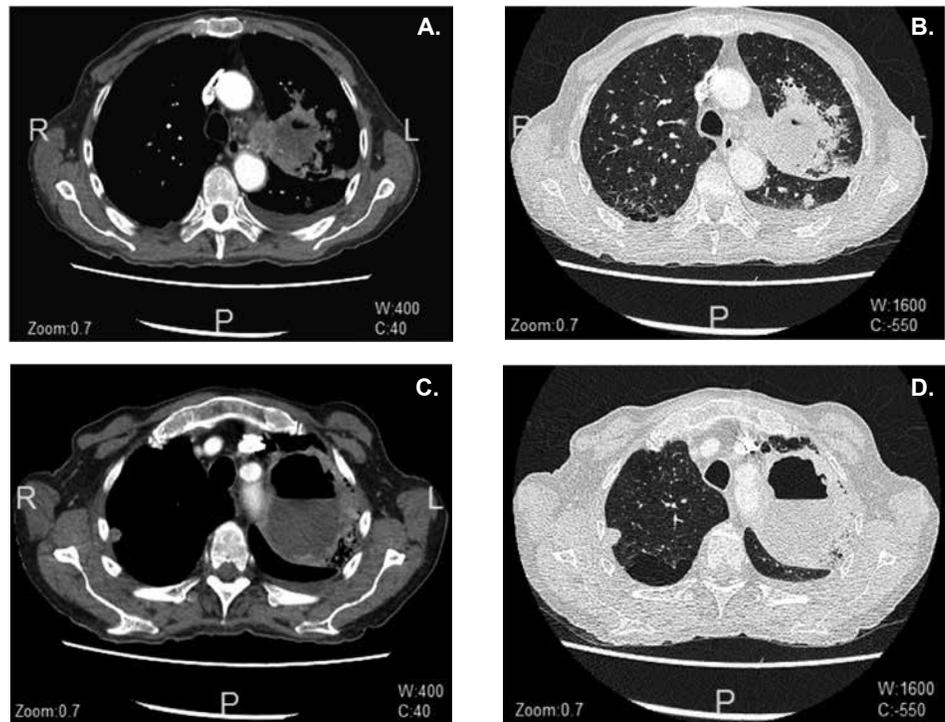


Figura 1 A, B, C, D. TAC de tórax en ventana para mediastino y parapulmón donde se aprecia la lesión de aspecto tumoral cavitada en el lóbulo superior izquierdo, con compromiso del hilio y la cisura, nódulos pulmonares múltiples y compromiso óseo metastásico.

Se realizó fibrobroncoscopia en la que encontró carina principal de aspecto normal y masa de aspecto tumoral que ocluía el bronquio del lóbulo superior

izquierdo, la cual se resecó con criosonda. Al interior de la lesión cavitada se observó material purulento y se dejó permeable el bronquio (figura 2).



Figura 2. Aspecto endoscópico donde se encuentra masa en LSI, que se resea con criosonda, quedando permeable. Se aprecia el interior de la masa con material purulento.

El diagnóstico histológico por H&E e inmunohistoquímica fue tumor escamocelular moderadamente diferenciado con necrosis celular extensa. Posteriormente presentó deterioro y hemoptisis,

por lo cual se le realizó una nueva broncoscopia donde se apreció el interior de la gran masa tumoral después de aspirar abundante cantidad de coágulos (figuras 3 A, B).

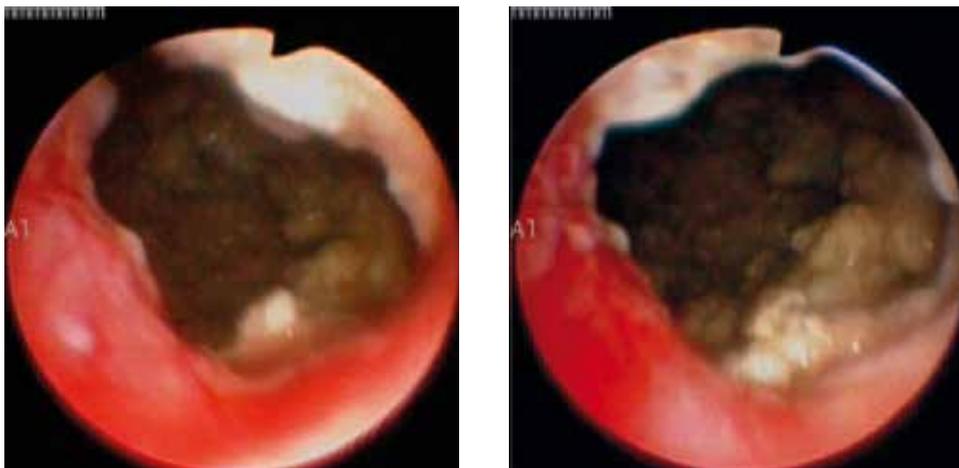


Figura 3 A, B. Aspecto endoscópico del interior de la cavidad del carcinoma escamocelular moderadamente diferenciado.