

REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA

ISSN - 0121 - 5426
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

VOLUMEN 26 No. 3 AÑO 2014

EN ESTA EDICIÓN:

Editorial

Conversión de tuberculina en pacientes reumatológicos durante terapia biológica. Infección reciente o tuberculosis latente oculta. *Página 113*

Artículo original

Conversión de tuberculosis latente en un grupo de pacientes tratados con terapia biológica en una unidad de Reumatología. *Página 116*

Artículo de revisión

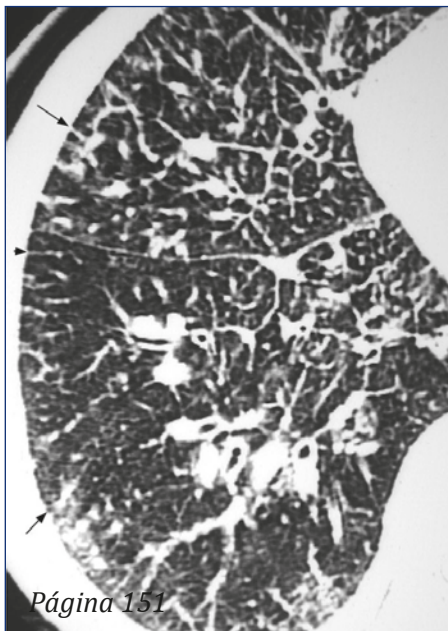
La membrana alveolo-capilar. *Página 123*

Glosario Radiológico

Signo del engrosamiento septal arrosariado. *Página 151*

Clubes de revista

Enfermedades infecciosas. Neumonía adquirida en la comunidad como una emergencia médica: predictores de deterioro temprano. *Página 153*



PUBLICACIÓN OFICIAL



Neumología

VOLUMEN 26 N° 3 AÑO 2014

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

Teléfono: 322 23 35 Celular: 310 666 7021

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

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

Incluida en SIBRA

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

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

PRESIDENTE

Dr. Darío Londoño Trujillo

VICEPRESIDENTE

Dr. Diego Hernando Pardo Pinzón

SECRETARIA EJECUTIVA

Dra. Alejandra Cañas Arboleda

TESORERO

Dr. Harol Trujillo Bocanegra

TESORERO SUPLENTE

Dr. Nelson Páez Espinel

FISCAL

Dr. Alejandro Casas Herrera

FISCAL SUPLENTE

Dr. Gustavo Adolfo Hincapié Díaz

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE

Dr. Gustavo Gómez Correa

PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR

Dr. Maximiliano Parra

PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE

Dr. Jorge Luis Quintero Barrios

PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL

Dra. Olga Leonor Pinto

EDITOR

Carlos Andrés Celis Preciado

EDITOR ASOCIADO

Pablo Ramón Gil Torres

COMITÉ EDITORIAL

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

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTOR

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

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

COORDINACIÓN EDITORIAL COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



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

IMPRESIÓN
EDITORIAL SERVIOFFSET LTDA.

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

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

Neumología

VOLUMEN 26 N° 3 AÑO 2014

CONTENIDO

EDITORIALES

- Conversión de tuberculina en pacientes reumatológicos durante terapia biológica. Infección reciente o tuberculosis latente oculta 113
Javier Iván Lasso Apráez

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Conversión de tuberculosis latente en un grupo de pacientes tratados con terapia biológica en una unidad de Reumatología 116
Oscar Mauricio Muñoz V., Maite Hurtado Uriarte, Daniel Fernández Ávila, Patricia Hidalgo, Juan Martín Gutiérrez Dávila

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- La membrana alveolo-capilar 123
Carmelo Dueñas Castell, Adriana Fortich Salvador, Guillermo Ortiz Ruiz

PRESENTACIÓN DE CASOS

- Hipertensión pulmonar como manifestación de la telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Weber-Rendu 139
Ángela María Giraldo M., Rafael Conde Camacho, Fabio Andrés Varón V.
- Endocarditis infecciosa y embolia séptica pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente con VIH/SIDA 145
Cristian Iván García Rincón, Alejandra Cañas, Santiago Salazar, Ricardo Arturo Martínez García

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Signo del engrosamiento septal arrosariado 151
Ana Cristina Manzano, Carlos Andrés Celis Preciado

CLUBES DE REVISTA

- Enfermedades infecciosas. Neumonía adquirida en la comunidad como una emergencia médica: predictores de deterioro temprano 153
José Enrique Cita, Carlos Celis Preciado

Neumología

VOLUMEN 26 N° 3 AÑO 2014

CONTENTS

EDITORIALS

- Tuberculin skin test conversion in rheumatologic patients during biological therapy. Recent infection or occult latent tuberculosis..... 113
Javier Iván Lasso Apréaz

ORIGINAL ARTICLES

- Conversion of latent tuberculosis in a group of patients treated with biologic therapy in a Rheumatology unit 116
Oscar Mauricio Muñoz V., Maite Hurtado Uriarte, Daniel Fernández Ávila, Patricia Hidalgo, Juan Martín Gutiérrez Dávila

TOPICS REVIEW

- The alveolar-capillary membrane 123
Carmelo Dueñas Castell, Adriana Fortich Salvador, Guillermo Ortiz Ruiz

CASE REPORTS

- Pulmonary hypertension as manifestation of hereditary hemorrhagic telangiectasia, or Osler-Weber-Rendu syndrome .. 139
Ángela María Giraldo M., Rafael Conde Camacho, Fabio Andrés Varón V.
- Infective endocarditis and pseudomonas septic embolization in a patient with HIV/AIDS 145
Cristian Iván García Rincón, Alejandra Cañas, Santiago Salazar, Ricardo Arturo Martínez García

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Beaded septum sign..... 151
Ana Cristina Manzano, Carlos Andrés Celis Preciado

JOURNAL CLUBS

- Infectious diseases. Community-acquired pneumonia as a medical emergency: predictors of early deterioration 153
José Enrique Cita, Carlos Celis Preciado

Conversión de tuberculina en pacientes reumatológicos durante terapia biológica. Infección reciente o tuberculosis latente oculta

Tuberculin skin test conversion in rheumatologic patients during biological therapy. Recent infection or occult latent tuberculosis

JAVIER IVÁN LASSO APRÁEZ, MD.

Estudios previos han demostrado que pese a una apropiada exploración inicial para infección por *Mycobacterium tuberculosis*, algunos pacientes pueden desarrollar tuberculosis activa durante el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Esto puede obedecer a nueva exposición a *Mycobacterium tuberculosis* durante la terapia o a reactivación de una infección por este microorganismo no diagnosticada por un falso negativo de la tuberculina (PPD) (1-4).

Se ha estimado que el riesgo de tuberculosis en pacientes con enfermedad reumatológica que reciben terapia biológica es de 0,2 a 4%. Seong y colaboradores, demostraron que el riesgo de tuberculosis en una cohorte de pacientes coreanos con artritis reumatoidea, es 8,9 y 30,1 veces más alto si reciben tratamiento con anti FNT- α (5-8).

Respecto al uso de terapia biológica en pacientes con enfermedad reumatológica, hoy se recomienda repetir la tamización para infección por *Mycobacterium tuberculosis* con

tuberculina (PPD) o IGRA (del inglés *interferon-gamma release assay*) cuando la exploración inicial es negativa (nivel de evidencia C). El *American College of Rheumatology* recomienda repetir la tamización cada año (9, 10).

De otro lado, algunos estudios longitudinales han examinado el rendimiento de repetir la tamización en pacientes en tratamiento con anti FNT- α , y han observado que la tasa de conversión varía de 0 a 37% para PPD, de 4 a 12% para Quantiferon Gold (QFT-G), de 0 a 12% para Quantiferon-TB Gold In-Tube test (QTF-GIT) y de 0 a 10,5% para T-SPOT TB (11).

El trabajo descriptivo de Muñoz y colaboradores, publicado en este número, encontró que 23,5% (n=12) de 51 pacientes de una cohorte histórica con enfermedad reumatológica, tuvo conversión de la PPD durante la terapia biológica con anti-FNT- α . Todos los pacientes fueron investigados para tuberculosis latente, con PPD en dos pasos y para tuberculosis antes del inicio de la terapia. Los controles

Internista neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
Correspondencia: Javier Lasso, correo electrónico: lassoapraz@gmail.com
Recibido: 14/05/14. Aceptado: 10/06/14.

con PPD se hicieron al menos seis meses después del inicio del tratamiento. Los resultados de este trabajo se acercan a los publicados por otros autores como Hatzara, Park y Cagatay (11-13) quienes encontraron tasas de conversión de PPD del 32,6, 29 y 30%, respectivamente.

A pesar de su baja sensibilidad y tasa de falsos negativos reportada del 25%, la PPD continúa siendo el examen indicado para la investigación de la tuberculosis latente. Esta tasa de falsos negativos puede ser secundaria a factores relacionados con la persona, como anergia (infecciones, falla renal crónica, desnutrición, cáncer, corticoides, edad y estrés) y factores relacionados con la tuberculina, el método de administración y la interpretación (14).

El estudio de Ponce de León (15) mostró que los pacientes con artritis reumatoide tienen anergia a las pruebas de hipersensibilidad retardada (PHSR) a causa de la enfermedad activa o del tratamiento inmunosupresor. En el trabajo presentado en este número, el 82,35% (n=42) de los pacientes, tenían diagnóstico de artritis reumatoidea, lo cual plantea la probabilidad de anergia y tuberculosis latente no identificada inicialmente por la PPD.

También se ha postulado que el tratamiento biológico con anti-FNT- α puede mejorar el estado anérgico de la enfermedad inflamatoria autoinmune, suceso que explicaría la conversión de PPD durante el seguimiento, sin que pueda dejar de considerarse el hecho de una reciente infección por *Mycobacterium tuberculosis* (12).

Los resultados de este estudio hacen pensar que la PPD, como examen de tamización para tuberculosis latente, es poco seguro para excluir infección por *Mycobacterium tuberculosis* en los pacientes con enfermedad reumatológica que recibirán terapia biológica con anti FNT- α . Así, desde este punto de vista, considerado también por los autores del trabajo, se plantea la necesidad de reevaluar el método de tamización para tuberculosis latente.

El estudio de Hatzara (11) fue el primero en examinar la tasa de conversión con PPD y dos IGRA, demostrando que al menos uno de los exámenes

convirtió durante un año de seguimiento en terapia biológica. La conversión de PPD fue del 13%, T-SPOT.TB del 10% y QTF-GIT del 7%. La tasa de conversión puede estar alrededor del 30% si se opta por una estrategia de tamización dual (PPD e IGRA) o triple (PPD y dos IGRA).

Con base en los riesgos asociados con la falsa exclusión de tuberculosis latente en pacientes reumatológicos que recibirán anti FNT- α , la adopción de un modelo de tamización dual puede ser una propuesta a considerar. Infortunadamente, los costos de esta implementación serían una limitante en nuestro medio.

El trabajo de Muñoz y colaboradores utilizó un modelo de tamización y retamización sin IGRA, que arrojó resultados inquietantes. Su propuesta constituye un punto de partida para la elaboración de protocolos de investigación cuyos resultados podrán ayudar a considerar la recomendación del *American College of Rheumatology* acerca de un modelo dual de tamización. Les invitamos a leer este interesante trabajo.

Bibliografía

1. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med.* 2007;147:699.
2. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1075.
3. Hsia EC, Cush JJ, Matteson EL, Beutler A, Doyle MK, Hsu B. Comprehensive tuberculosis screening program in patients with inflammatory arthritis treated with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in Phase III clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:309.
4. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF alpha inhibitors: the utility of IFN gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:231.
5. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098.
6. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:683.
7. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol.* 2007;34:706.

8. Gomez-ReinoJJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor Inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122.
9. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 2).
10. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:625.
11. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Koutsianas C, Makris A, Georgiopoulos G. Frequent conversion of tuberculosis screening test during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2014;0:1.
12. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim TH, Yoo DH. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferón release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *J Rheum*. 2009;10:1.
13. Cagatay T, Kilicaslan Z, Cagatay P, Mertsoylu M, Gulbaran Z, Yildiz R. TNF-alpha antagonist therapy modify the tuberculin skin test response. *Rheumatol Int*. 2011;9:147.
14. American Thoracic Society. Diagnosis Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1376.
15. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1360.

Conversión de tuberculosis latente en un grupo de pacientes tratados con terapia biológica en una unidad de Reumatología

Conversion of latent tuberculosis in a group of patients treated with biologic therapy in a Rheumatology unit

OSCAR MAURICIO MUÑOZ V., MD., MSc.⁽¹⁾; MAITE HURTADO URIARTE, MD.⁽²⁾; DANIEL FERNÁNDEZ ÁVILA, MD., MSc (C)⁽³⁾; PATRICIA HIDALGO., MD., MSc.⁽⁴⁾; JUAN MARTÍN GUTIÉRREZ DÁVILA, MD.⁽⁵⁾

Resumen

OBJETIVO: los pacientes que padecen enfermedades reumáticas, en tratamiento con terapia biológica, tienen como consecuencia la inmunosupresión y el riesgo de reactivación de enfermedades latentes crónicas como la tuberculosis. Dado que no existen estimativos de este riesgo en Colombia, se consideró importante realizar un estudio que evaluara la incidencia de tuberculosis latente en esta población.

MÉTODOS: se hizo un estudio descriptivo basado en una cohorte histórica, que incluyó pacientes de la Unidad de Reumatología del Hospital Universitario de San Ignacio, en Bogotá (Colombia). Se evaluaron 78 candidatos a terapia biológica, libres de tuberculosis activa o latente, al ingreso a la cohorte. Se realizó prueba cutánea de tuberculina (Tubersol® Sanofi Pasteur) al inicio de la terapia biológica y controles a los seis meses. Se definió conversión de tuberculosis latente como viraje de PPD mayor a 5 mm respecto a la inicial.

RESULTADOS: 78 pacientes cumplieron criterios de inclusión. 27 presentaron datos incompletos y por esto fueron excluidos. Se incluyeron para el análisis 51 pacientes, 12 de los cuales presentaron viraje de PPD (23,5%).

CONCLUSIONES: este estudio demuestra la alta incidencia de conversión de tuberculosis latente y por tanto el alto riesgo al que se someten los pacientes en terapia biológica, punto de partida para optimizar el estudio y seguimiento de los mismos.

Palabras clave: tuberculosis latente, agentes biológicos/efectos adversos, infección/diagnóstico.

Abstract

OBJECTIVE: Patients with rheumatic diseases who undergo treatment with biologic therapies have immunosuppression as a consequence, and are at risk for reactivation of chronic latent diseases such as tuberculosis. Since there are no estimations of this risk in Colombia, it was considered important to carry out a study aimed at assessing the incidence of latent tuberculosis in this population.

METHODS: A descriptive study based on a historical cohort was carried out. It included patients of the Rheumatology Unit of Hospital Universitario de San Ignacio, in Bogotá (Colombia). 78 candidates for biologic therapy were assessed, who were free of latent or active tuberculosis on admission to the cohort. Cutaneous tuberculin testing (Tubersol® Sanofi Pasteur) was done at the beginning of biologic therapy and controlled after six months. Conversion of latent tuberculosis was defined as a PPD shift greater than 5 mm with respect to the initial response.

RESULTS: 78 patients met inclusion criteria. 25 had incomplete data and were therefore excluded. 51 patients were included for analysis, 12 of whom showed PPD shift (23,5%).

CONCLUSIONS: This study demonstrates the high incidence of conversion of latent tuberculosis, and therefore the high risk of patients on biologic therapy. This should be a starting point for optimizing the study and followup of these patients.

Keywords: latent tuberculosis, biologic agents/adverse effects, infection/diagnosis.

⁽¹⁾Profesor Asistente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

⁽²⁾Médico Internista Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

⁽³⁾Médico Internista y Reumatólogo. Profesor Unidad de Reumatología. Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

⁽⁴⁾ Médico Internista y Neumólogo, Profesor Unidad de Neumología. Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

⁽⁵⁾Médico Internista y Reumatólogo. Profesor Titular Unidad de Reumatología. Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

Correspondencia: Oscar Mauricio Muñoz, Correo electrónico: o.munoz@javeriana.edu.co

Recibido: 11/05/14. Aceptado: 10/06/14.

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud mundial. Se estima que 2 billones de personas están infectadas en el mundo, y que genera 1.5 a 2 millones de muertes al año, convirtiéndose así en la causa de muerte infecciosa número uno (1-3).

Se han realizado grandes esfuerzos para tratar de identificar y contener los casos de tuberculosis, declarada emergencia global por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993 (1); sin embargo, continúan las altas tasas de pacientes infectados o portadores (TB latente) perpetuando el inmenso problema de salud mundial.

En Colombia se cuenta con una incidencia de 24 por 100.000 habitantes, y se reportan anualmente más de 11.000 casos nuevos, con una mortalidad de 2,5 por 100.000 personas (4).

Se estima que las personas con TB latente sin defectos inmunológicos tienen un riesgo de 0,1% de desarrollar TB activa (2), porcentaje que aumenta notablemente en pacientes con alteraciones inmunológicas, de ahí que se recomiende la búsqueda activa de TB latente en pacientes inmunosuprimidos. El manejo con isoniazida reduce el riesgo de desarrollar TB en estos pacientes, que se han identificado por respuesta inmune específica.

Como producto del mejor conocimiento del funcionamiento del sistema inmune y el avance de la biología molecular, en los últimos treinta años se ha presentado un cambio significativo en las opciones terapéuticas de algunas enfermedades reumáticas con el advenimiento de las terapias biológicas, las cuales buscan la modulación molecular implicada en la fisiopatología de la enfermedad autoinmune. Estas nuevas terapias ofrecen oportunidades de tratamiento, control de los síntomas y de la evolución de la enfermedad, así como mejoría en su pronóstico. No obstante, generan riesgo de sufrir enfermedades infecciosas al disminuir la respuesta inmune ante ciertos patógenos como el bacilo de la tuberculosis. Un ejemplo es el factor de necrosis tumoral (FNT- α), citoquina de gran importancia en el funcionamiento del sistema inmune, aumentando la actividad fagocí-

tica de los macrófagos y la muerte intracelular de los microorganismos por la vía de las caspasas mediado por oxígeno y nitrógeno. El FNT- α promueve la liberación de citoquinas y la formación del granuloma. En ausencia de éste se produce desintegración, se liberan y diseminan bacilos, y se aumenta, por ende, el riesgo de progresión a TB activa (1).

Algunos estudios han mostrado que en los pacientes que venían recibiendo terapia anti FNT- α es mayor el riesgo de desarrollar TB. El estudio español BIOBADASER mostró un riesgo del 20 al 40% de contraer infecciones con el uso de FNT- α (RR ajustado 1,57; IC del 95%, 0,92-2,67) (5). En el año 2000 se detectó en los pacientes españoles tratados con anti-TNF- α una alta incidencia de TB activa en comparación con lo esperado en la población general (RR de entre 11 y 20 con relación a las artritis reumatoides no expuestas) (6).

En otro estudio hecho en Canadá en 2006, en una cohorte retrospectiva con 112.300 pacientes con artritis reumatoide, se observó una incidencia de TB de 2,2 por 1.000 pacientes año (IC 95% 2,0-2,4), en comparación con 2,6 por 1.000 pacientes año (IC 95% 1,9-3,3) en quienes recibían anti FNT- α (7).

De otra parte, el estudio británico BSRBR reportó una incidencia de TB del 0,5, 1,5 y 0,9 por 1.000 pacientes/año, respectivamente para etanercept, infliximab y adalimumab, con un promedio de presentación entre dos a nueve meses después del inicio de la terapia biológica (8).

Así mismo, un metanálisis llevado a cabo con la colaboración de Cochrane acerca los efectos adversos de los biológicos en los diferentes grupos, comparó más de 163 estudios con 50.010 pacientes y mostró un aumento del riesgo de reactivación de la TB (OR 4,66, IC 95% 1,18-18,60; NNTH: 681, IC 95% 143-14.706) en comparación con el control (9).

La mayoría de casos de TB obedece a la reactivación de TB latente con una progresión más rápida y diseminada. De ahí parte la importancia del diagnóstico oportuno, para recibir tratamiento a tiempo y evitar la progresión, mortalidad y complicaciones que esta implica (10-13).

Por ende, se consideró imperativo hacer una búsqueda exhaustiva de pacientes en riesgo, teniendo en cuenta que no se trata de una condición estática, en la que los pacientes bajo terapia inmunomoduladora con medicamentos biológicos están en exposición constante al bacilo y pueden ser infectados por *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier momento de su tratamiento, y están en alto riesgo de evolucionar a enfermedad activa y diseminada. Adicionalmente, se creyó pertinente adelantar esta investigación con el objetivo de verificar la situación actual de un grupo de pacientes reumáticos del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI).

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de una cohorte histórica, tomando como población de estudio todos los pacientes que venían en manejo con agentes biológicos y asistían a seguimiento periódico en la unidad de reumatología del HUSI. Para ingresar a la cohorte a los pacientes candidatos a terapia biológica se les debía descartar TB activa o TB latente previa, para lo cual se realizó PPD (prueba de tuberculina) al inicio (se consideró negativo el valor menor a 5 mm), y prueba Booster a los 7 a 10 días entre aquellos con reporte negativo (14). Así mismo, se les realizó a todos una radiografía de tórax; de ser normales se consideraban candidatos para ingresar al estudio.

La información respecto a las características basales se tomó directamente de la historia clínica electrónica. Las variables estudiadas fueron: edad, género, estrato socioeconómico, hacinamiento, antecedente de contacto respiratorio, tratamiento biológico actual, tiempo de tratamiento, tratamiento anterior, y uso de otros inmunosupresores. En caso de datos faltantes, se completaron a través de entrevista telefónica.

En todos los casos se registró información de las pruebas de tuberculina tomadas al menos seis meses después del inicio de la terapia biológica. La aplicación de PPD se realizó utilizando la técnica de Mantoux con 0,1 mL de derivado proteico purificado que contiene 5 TU (Tubersol® Sanofi Pasteur) de aplicación intradérmica en el tercio medio de la superficie

anterior del antebrazo derecho. Se realizó la lectura entre 48 y 72 horas después de la aplicación. El resultado se determinó de acuerdo con la medición del diámetro de la induración transversa al eje del antebrazo y fue expresado en milímetros (la aparición de vesículas o necrosis se consideró como indicativa de infección tuberculosa). El personal encargado de la lectura eran personas con entrenamiento quienes rutinariamente realizan esta prueba. Considerando que un alto número de pacientes no asisten para la realización de la prueba de tuberculina de control y buscando disminuir la tasa de datos faltantes en la evaluación del desenlace, se les ofreció a todos los pacientes que no tenían evaluación de conversión de tuberculina, después de seis meses de iniciada la terapia biológica, la realización de la prueba en forma domiciliaria.

Se definió viraje de PPD como aquellos que presentaban en las PPD de control un cambio mayor a 5 mm respecto a la inicial (15). Se excluyeron para los análisis aquellos pacientes en quienes, a pesar de los esfuerzos realizados, no se pudo realizar la prueba de tuberculina de control.

La recolección de datos y la realización de las pruebas se efectuaron en el período junio de 2012 a junio de 2013. Las pruebas para evaluar la conversión de tuberculina se hicieron con intervalos de tratamiento diferentes, posterior al inicio de la terapia biológica, siendo seis meses el tiempo mínimo aceptado, lo cual constituye una limitante del estudio.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se efectuó a través de estadística descriptiva con medidas de tendencia central para las variables continuas y cálculo de frecuencias para las variables categóricas, mediante el programa estadístico STATA 10. Dado que se trata de un estudio observacional descriptivo, no se hicieron pruebas estadísticas para evaluar asociaciones entre factores de riesgo y viraje de la prueba.

Resultados

Para el estudio se obtuvo información de 97 pacientes tratados con terapias biológicas en la unidad de Reumatología del Hospital Universitario San

Ignacio. De ellos, 19 presentaron TB latente, documentada antes del inicio de la terapia.

Hubo 78 pacientes que cumplieron criterios de inclusión; sin embargo, 31 presentaron inicialmente datos incompletos, ya que no tenían disponible la prueba de tuberculina de control. A todos ellos se les ofreció la realización de prueba de tuberculina domiciliaria, procedimiento que aceptaron 4 pacientes. Los 27 pacientes restantes fueron excluidos para el análisis (figura 1).

Las características basales de los 51 pacientes incluidos se muestran en la tabla 1. La mayoría de la población tuvo indicación de terapia biológica por artritis reumatoide (91%), y los medicamentos más utilizados fueron adalimumab (31,4%) y rituximab (31,4%).

Doce de 51 incluidos en el análisis (23,5%), presentaron conversión de TB latente. En la tabla 2 se comparan las características de los pacientes

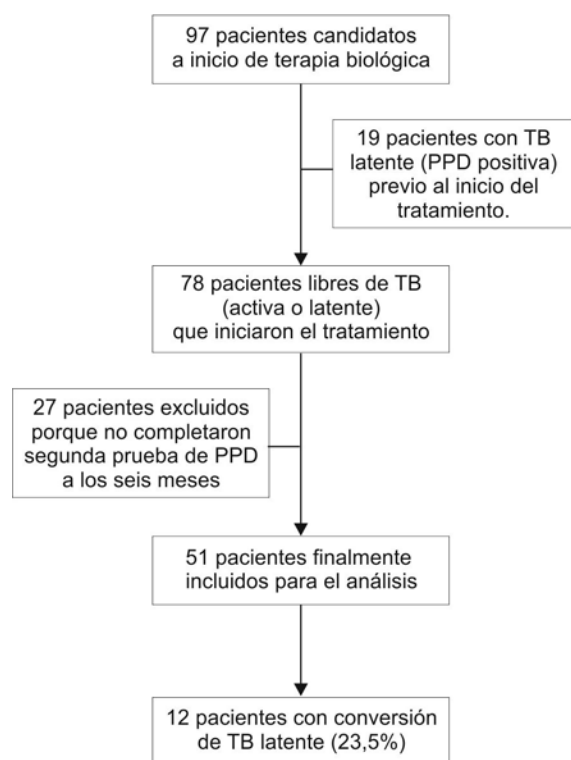


Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos y excluidos del análisis.

que desarrollaron o no conversión en la prueba de tuberculina.

Respecto a la incidencia de conversión de TB latente de acuerdo con el medicamento utilizado, llamó la atención este fenómeno entre los pacientes tratados con rituximab (37,5%), la cual fue superior a la presentada con otros agentes biológicos. No se realizaron pruebas estadísticas para evaluar asociaciones entre los factores de riesgo y los eventos

Tabla 1. Características de base de los 51 pacientes incluidos en el análisis.

Características	Medida de resumen
Edad (años), Promedio \pm DE	51,6 \pm 13,15
Género, n (%)	Hombres 10 (19,6) Mujeres 41 (89,39)
Estrato socioeconómico, n (%)	Estrato 1: 5 (9,8) Estrato 2: 10 (19,61) Estrato 3: 26 (50,98) Estrato 4: 6 (11,76) Estrato 5: 1 (1,96) Estrato 6: 2 (3,92)
Exposición a sintomático respiratorio, n (%)	No presentó: 38 (74,5) Presentó: 12 (23,5) NS/NR 1 (2)
Uso concomitante de esteroides, n (%)	No tenía: 26 (51) Menor de 15 mg/día: 22 (43,1) Mayor de 15 mg/día: 3 (5,9)
Diagnóstico de base, n (%)	AR: 42 (82,35) Espondilitis anquilosante: 3 (5,8) END: 2 (3,92) EAEI 1 (1,96) LES: 2 (3,92) Síndrome de Sjögren: 1 (1,96)
Tratamiento Biológico, n (%)	Adalimumab: 16 (31,4). Etanercept: 5 (9,8). Infliximab: 6 (11,7). Rituximab: 16 (31,3) Abatacept: 2 (3,92). Tocilizumab: 6 (11,7).
Hacinamiento, n (%)	No: 49 (96) Si: 1 (2) Sin información: 1 (2)

DE: desviación estándar; NS/NR: No sabe/No responde; AR: artritis reumatoide; END: espondiloartropatía no diferenciada; EAEI: espondiloartropatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal; LES: lupus eritematoso sistémico.

tos de conversión de tuberculina, considerando el diseño observacional descriptivo y el bajo número de eventos.

Discusión

De acuerdo con los autores, este es el primer estudio que reporta tasa de conversión de viraje de prueba de tuberculina en pacientes con terapia biológica. Es llamativa la tasa alta de viraje de PPD (23,5%). Es una limitante importante del estudio el alto número de pacientes en quienes no fue posible realizar la prueba de tuberculina de control; sin embargo, al hacer un análisis de sensibilidad de los datos, se encontró que si ninguno de ellos hubiese presentado conversión, la incidencia sería igualmente alta, aproximadamente mayor al 15%.

Estos datos sugieren que la probabilidad de viraje de la prueba de tuberculina para pacientes

que reciben terapia biológica, es muy superior a la esperada en la población general, la cual ha sido reportada como menor al 0,1% anual en pacientes no inmunosuprimidos (16), y abre la ventana para realizar nuevos estudios prospectivos que determinen de una forma más contundente el riesgo al que se enfrenta esta población. De documentarse en estos estudios tasas similares a las reportadas en la muestra, sería necesario reevaluar la forma en que se tamiza a los pacientes para infección tuberculosa y la indicación de quimioprofilaxis en ellos.

El estudio tiene importantes limitaciones metodológicas; una de ellas es la forma en que se descartó la presencia de TB latente al inicio. Una prueba de tuberculina negativa no permite descartar de forma contundente el diagnóstico de TB latente dado que los pacientes con enfermedades reumáticas pueden presentar anergia asociada a la enfermedad (17). A pesar de estas limitaciones la prueba de tuberculi-

Tabla 2. Características comparativas de los pacientes que presentaron o no conversión de tuberculina.

Características	Pacientes con viraje (n=12)	Pacientes sin viraje (n=39)
Edad (años), Promedio ± DE	51,6 ± 13	50,74 ± 14
Género, n (%)	Hombres 2 (16,7) Mujeres 10 (83,3)	Hombres 8 (20,5) Mujeres 31 (79,5)
Estrato socioeconómico, n (%)	Estrato Estrato 2: 2 (16,67) Estrato 3: 8 (66,6) Estrato 4: 2 (16,67)	Estrato Estrato 2: 9 (23,0) Estrato 3: 19 (48,0) Estrato 4: 5 (12,0)
Exposición a sintomático respiratorio, n (%)	No presente: 8 (66,67) Presente: 4 (33,33)	No Presente: 28 (71,0) Presente: 10 (25,0)
Uso concomitante de esteroides, n (%)	No tenía: 7 (58,33) < 15 mg/dL: 5 (41,67) >15 mg/dL: 0 (0)	No tenía: 17 (43,5) <15 mg/dl: 519 (48,72) >15 mg/dl: 3 (7,69)
Diagnóstico de base, n (%)	AR: 11 (91,67) EAEI: 1 (8,33)	AR 34 (87,1) EAEI 0 (0,0)
Tratamiento biológico, n (%)	Adalimumab: 2 Etanercept: 1 Infliximab: 1 Rituximab: 6 Abatacept: 1 Tocilizumab: 1	Adalimumab: 14 Etanercept: 4 Infliximab: 5 Rituximab: 10 Abatacept: 1 Tocilizumab: 5

DE: desviación estándar; AR: artritis reumatoide; EAEI: espondiloartropatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal.

na es la mejor herramienta disponible en Colombia para este objetivo, y hace parte de la práctica diaria. Otras pruebas como la evaluación de niveles de interferón gamma, han tenido serias limitaciones para ser interpretadas en pacientes inmunosuprimidos (18), son costosas y no están disponibles habitualmente en nuestro medio.

De igual forma es llamativo el hecho de que seis pacientes en tratamiento con rituximab (37,5% de los pacientes que recibieron el medicamento) presentaran conversión de tuberculina. Este dato, sin embargo, debe interpretarse con cautela, dado el bajo número de eventos, y el que no hubo un grupo de control. No obstante, los resultados encienden las alarmas para llevar a cabo estudios que evalúen de forma cuidadosa el riesgo para cada agente biológico de manera independiente.

Igualmente captó la atención la ausencia de asociación entre una dosis alta de esteroides y el inicio de TB latente, aunque, como se anotó previamente dentro de las limitantes del estudio, el bajo número de pacientes que recibían dosis altas de esteroides, hace que este hallazgo requiera una evaluación más cuidadosa, todavía más si se tiene en cuenta la relación conocida entre uso de esteroides a altas dosis y casos de infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión.

Conclusiones

A pesar de todas las limitantes mencionadas, el estudio muestra que aún no existe en este medio una búsqueda lo suficientemente activa de TB latente en los pacientes que reciben terapia biológica, y plantea, además, la necesidad de evaluar cuidadosamente este riesgo, medida que podría cambiar, a futuro, las recomendaciones internacionales en cuanto a la búsqueda de casos e indicación de tratamiento quimioproláctico, especialmente si se tiene presente la frecuencia de TB en un país como Colombia. Se abre la puerta, entonces, para nuevos estudios que permitan evaluar de manera acertada la relación entre el uso de terapia biológica y la presencia de TB latente, con el fin último de brindar a los pacientes reumáticos una terapia segura y efectiva.

Bibliografía

1. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis*. 2003 Sep;3(9):578-90.
2. Cardona P-J, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli*. *Eur Resp J [Internet]*. 2004 Dec 24(6):1044-51. [Acceso 10 Feb 2014]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572551>
3. Jasmer R, Nahid P, Hopewell P. Latent tuberculosis infection. *New Eng J Med*. 2002;347(23):1860-6.
4. Ministerio de Protección Social. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015 Para la Expansión y Fortalecimiento de la Estrategia Alto a la TB. 3ª. ed. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2015..
5. Rodríguez Lozano C. Safety of biological therapies: new data from BIOBADASER. *Reumatol Clin [Internet]*. 2011 Mar 6S3:S1-6 [Acceso 14 Feb 2014]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794763>
6. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthr Rheum [Internet]*. 2003 Aug 48(8):2122-7 [Acceso 3 Feb 2014];.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905464>
7. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford, England) [Internet]*. 2011 Jan ;50(1):124-31 [Acceso 11 Feb 2014]; Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3105607&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2010 Mar 69(3):522-8. [Acceso 3 Feb2014]; Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2927681&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Ja S, Ga W, Christensen R, E TG, Maxwell L, Jk M, et al. Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;2(2):1-84.
10. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st. century: new tools to tackle an old enemy. *Chest [Internet]*. 2007 Jun 131(6):1898-906. [Acceso 28 Jan 2014];Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565023>

11. Schwartzman K. Latent tuberculosis infection: old problem, new priorities. *CMAJ*. 2002 Mar 19;166(6):759-61.
12. Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Feb;29(1):185-202. [Internet]. 2003 Feb;29(1):185-202. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12635507>
13. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *Jf Immunol (Baltimore, Md. : 1950)* [Internet]. 2010 Jul 1 185(1):15-22 [Acceso 30 Jan 2014];. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3311959&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Cengiz K, Seker A. Boosted tuberculin skin testing in hemodialysis patients. *Am J Infect Contr* [Internet]. 2006 Aug 34(6):383-7 [Acceso 14 Feb 2014]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877108>
15. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respi Crit Care Med*. 2000;161:s221-47.
16. Centers for disease control and prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report World TB Day — March 24 , 2010 Decrease in Reported Tuberculosis Cases — United States , 2009. *MMWR*. 2010;59(10).
17. Keystone K, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2011;(38):1234-43.
18. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmunity reviews* [Internet]. Elsevier B.V.; 2008 Dec 8(2):147-52. [Acceso 23 Jan 2014]; Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2593775&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

La membrana alveolo-capilar

The alveolar-capillary membrane

CARMELO DUEÑAS CASTELL, MD.⁽¹⁾; ADRIANA FORTICH SALVADOR, MD.⁽²⁾;
GUILLERMO ORTIZ RUIZ, MD.⁽³⁾

Resumen

La membrana alveolo-capilar ha sido motivo de múltiples estudios y recientemente se ha avanzado mucho en su papel vital en el intercambio gaseoso y en la modulación inmune ante diversas situaciones clínicas. A continuación se revisan los aspectos más destacados del conocimiento científico actual sobre la membrana alveolo-capilar y su rol en condiciones como el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la lesión pulmonar asociada a ventilación mecánica. Se resume, además, la evidencia existente sobre el papel de diversas células y mediadores humorales en la fisiopatología de la membrana alveolo-capilar. Comprender la literatura existente sobre el papel inmunomodulador de la membrana alveolo-capilar y su interacción con células, productos inmunes, receptores, canales y vías de expresión debe facilitar el conocimiento sobre los aspectos fisiopatológicos de dicha membrana y esto a su vez debería redundar en un mejor manejo de los pacientes críticos e impactar en desenlaces clínicos vitales.

Palabras clave: membrana alveolo-capilar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar asociada a ventilador.

Abstract

The alveolar-capillary membrane has been the subject of multiple studies. Knowledge of its vital role in gas exchange and in immune modulation in various clinical settings has increased greatly in recent times. We review the most important aspects of current scientific knowledge about the alveolar-capillary membrane and its role in conditions such as the acute respiratory distress syndrome and ventilator-induced lung injury. Current evidence about the role of various cells and humoral mediators in the pathophysiology of the alveolar-capillary membrane is also summarized. Understanding the available literature on the immunomodulating function of the alveolar-capillary membrane, and its interaction with cells, immune products, receptors, channels, and ways of expression, should facilitate knowledge of the pathophysiological aspects of the alveolar-capillary membrane. This, in its turn, should improve the management of critically ill patients and have an impact on vital clinical outcomes.

Keywords: alveolar-capillary membrane, acute respiratory distress syndrome, ventilator-induced lung injury

Membrana de intercambio gaseoso

La membrana alveolo-capilar, en su extensión, cuenta con un arsenal de elementos que a su vez ejercen funciones específicas frente a mecanismos de inflamación y noxas concretas.

En 1842, Addison propuso que el alveolo pulmonar estaba revestido de un epitelio continuo. Durante más de cien años se cuestionó la forma, constitución y función de este epitelio. Los trabajos de Miller, en 1947, y otros posteriores, basados en microscopía electrónica en animales, apoyaron la

⁽¹⁾Profesor Universidad de Cartagena. Intensivista UCI Gestión Salud, UCI Santa Cruz de Bocagrande. Cartagena, Colombia.

⁽²⁾Residente III de Medicina Interna, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

⁽³⁾Jefe postgrado de Medicina Interna, Universidad El Bosque. Jefe UCI Hospital Santa Clara. Profesor Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Carmelo Dueñas Castell. Correo electrónico: crdc2001@gmail.com.

Recibido: 01/06/14. Aceptado: 10/06/14.

teoría de Addison y promovieron la realización de estudios que evaluaran la membrana alveolo-capilar como un todo (1).

En su pionero estudio, Divertie y Brown evaluaron la membrana alveolo-capilar del ser humano en 15 pacientes bajo microscopía electrónica (1). Descubrieron que el alveolo humano normal es una capa continua de citoplasmas celulares con núcleos infrecuentes y pocas mitocondrias. No encontraron poros en el epitelio ni en el endotelio. Además reportaron que entre endotelio y epitelio existen dos membranas basales y entre éstas un espacio intermembranoso con elastina, colágeno y microfibrillas (1).

La membrana alveolo-capilar es una superficie, más o menos homogénea compuesta por un conjunto de estructuras que deben cruzar los gases entre el alveolo y el capilar pulmonar. Está integrada desde el alveolo al capilar (1-6):

- Fina capa de líquido, que cubre el alveolo y contiene el surfactante
- Epitelio alveolar
- Membrana basal alveolar
- Espacio intersticial
- Membrana basal capilar
- Endotelio capilar

A pesar de sus seis capas, tiene un espesor muy delgado, sólo 0,5 micras, en cambio, si al tener en cuenta los 400 a 600 millones de alveolos que posee el ser humano, su superficie es muy amplia, más de 70 metros cuadrados. El oxígeno cruza desde el alveolo al capilar, y el CO₂, desde el capilar al alveolo. La difusión se realiza siguiendo los gradientes de presión (3-7).

La pO₂ del alveolo es de 104 mm Hg, mientras que la pO₂ en la sangre capilar pulmonar, que regresa de los tejidos periféricos, es solo de 40 mm Hg. Por tanto, el oxígeno ingresa con una diferencia de presión de 64 mm Hg (3-7).

Por el contrario, el CO₂, en la sangre capilar pulmonar, tiene una pCO₂ de 45 mm Hg, producto del metabolismo de las células, y en el aire alveolar es menor, solo 40 mm Hg; por tanto, el CO₂ sale desde

el capilar hacia el alveolo con una diferencia de presión de 5 mm Hg. Esta diferencia de gradientes se debe a que la capacidad de difusión del CO₂ es veinte veces mayor que la del oxígeno. Todo este proceso se efectúa en menos de medio segundo, tiempo durante el cual la hemoglobina se satura al 100% y se dirige a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares (3-7).

Membrana como sistema inmunológico

En las paredes alveolares existe una capa continua de células epiteliales, las cuales son de dos tipos. Las tipo I, son las más abundantes y conforman más del 75% del total; desempeñan, además, un papel fundamental en el intercambio gaseoso pues son muy delgadas y generalmente impermeables al agua. Por su parte, las células alveolares tipo II son cuboidales y se sitúan en las uniones de los tabiques alveolares; así mismo, poseen gran actividad metabólica, la mitad de la cual está dedicada casi exclusivamente a producir, almacenar y secretar el surfactante. Adicionalmente, contribuyen a la síntesis de fibronectina y demás elementos constitutivos del colágeno (1, 3-9).

De otra parte, en la membrana alveolo-capilar son fundamentales otras células que participan en su funcionamiento normal al tiempo que actúan como mecanismo de defensa e intervienen también en los mecanismos de lesión y reparación de la misma (10).

Hace más de veinte años se comenzó a dar importancia a dicha membrana en la patogénesis y recuperación de la lesión pulmonar, especialmente en la regulación del transporte de sodio, del balance de proteínas y de los fluidos en el pulmón (7-10). Desde entonces, se reportó que la parte epitelial era mucho más resistente a la lesión que el endotelio (7, 8). Aparte se han planteado mecanismos para preservar la función de la membrana y para promover la reparación del epitelio alveolar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (3, 6-10).

Uno de los conceptos centrales acerca de la lesión pulmonar aguda y el SDRA, es la cantidad de elementos que promueven la respuesta inflamatoria,

representados por una alteración en el equilibrio, que culmina en la expresión de daño epitelial o endotelial (11-15).

Estos cambios encierran alteraciones en el reclutamiento y la actividad de los leucocitos, una expresión inapropiada de citoquinas, mediadores lipídicos y especies reactivas de oxígeno (ROS), y, en consecuencia, producen una activación de las vías de apoptosis, de la cascada de coagulación o de una agregación plaquetaria descontrolada (16).

Usualmente estas vías son activadas tras la exposición a patógenos o sustancias identificadas como potencialmente peligrosas a través de patrones de patógenos o daño (DAMP/PAMP) claramente establecidos por una amplia gama de receptores integrados en un sistema de reconocimiento: los TLR (receptores toll-like), NLR (receptores NOD-like), RLR (receptores RIG-I-Like), receptores de lectina tipo C y los receptores AIM2 (absence in melanoma 2-Like) (17-19).

Bajo el sistema de defensa inmunológico existe una expresión de múltiples células que permiten hacer frente a los procesos patológicos (figuras 1 y 2).

Macrófagos alveolares

Forman la primera línea de defensa. Están compuestos por diferentes subgrupos que residen a nivel pulmonar o son reclutados de la circulación en respuesta a un estímulo inflamatorio (20-22). En modelos de experimentación animal se lograron reclutar cierto número de macrófagos alveolares, y se observó que se obtenía una atenuación de la respuesta inflamatoria, antagonizando los receptores de IL-1 (IL-1ra) (23). En otros modelos de daño pulmonar, como neumonía viral, los macrófagos contribuyeron a empeorar aún más el proceso inflamatorio producto de la expresión de ligandos asociados a vías de apoptosis o por expresión de TNF dependiente de p38/MK2 (11, 24, 25). Además, se ha demostrado que los precursores de los macrófagos son capaces de regular el reclutamiento de neutrófilos y la pérdida de las funciones de la barrera alveolo-capilar en el daño pulmonar agudo, asociado con infecciones

por gramnegativos, por lo cual se ha propuesto a la depleción de monocitos como potencial blanco terapéutico (10) (figura 1).

Por otro lado, se ha expuesto que la depleción en el sistema monocito/macrófago puede conllevar pérdida de efectos antiinflamatorios importantes y benéficos (26, 27).

Esta dicotomía refleja la gran plasticidad funcional de los macrófagos, los cuales han sido agrupados con base en su fenotipo de polarización, dependiendo del contexto del tiempo y el patógeno causal. Por ejemplo, la expresión de un fenotipo de polarización de macrófagos M1 o pro-inflamatorio, versus un fenotipo M2 o anti-inflamatorio, es inducida durante el proceso de reclutamiento en el espacio aéreo o a nivel de los complejos de unión intercelular (28). El estado de polarización de los macrófagos y su capacidad a favor o en detrimento de la membrana alveolo-capilar es, en efecto, inducido por determinantes locales (29, 30) y señales moleculares.

Neutrófilos

A pesar de la importante función inmunológica que cumplen en la erradicación de los procesos infecciosos, las altas concentraciones de los mismos se han asociado con daño de la barrera alveolo-capilar en el contexto de una lesión pulmonar aguda (31) (figura 1).

Los neutrófilos se encuentran en la zona marginal de los capilares alveolares, con el fin de responder dinámicamente frente a una noxa inflamatoria, lo cual incluye interacciones estrechas con los receptores de citoquinas (32) y con moléculas de adhesión endotelial como JAM (del inglés junctional adhesion molecule), ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1) y VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) que están regulados por mediadores inflamatorios tipo TNF (33-35). Una vez reclutados, liberan proteasas, moléculas compuestas de cromatina y sustancias antimicrobianas, las cuales pueden causar daño a nivel epitelial (36, 37) y amplificar la señal a partir de un efecto autocrino, determinado por la concentración de CXCL10-CXCR3, lo cual se

ha descrito en pacientes con infecciones inducidas por el virus de influenza (38) (tablas 1 y 2).

Dentro del conjunto de factores secretados, se encuentran las α -defensinas que se liberan de forma abundante en los neutrófilos activados. En estudios con ratones transgénicos, a los cuales se les indujo lesión pulmonar aguda tras la instilación de ácido, se estudió la permeabilidad vascular *in vivo*. En este estudio, los animales con mayor concentración de α -defensina se asociaron con mayor severidad y mayor disrupción de la barrera alveolo-capilar, de ahí que se concluye que la concentración de α -defensinas media procesos de lesión pulmonar aguda con pérdida de la función de la membrana alveolo-capilar, sugiriendo la posibilidad de un nuevo blanco de intervención terapéutica (figuras 1 y 2).

De manera contradictoria, datos recientes sugieren que los neutrófilos pueden inducir señales de regeneración inmediata en el epitelio que se ha dañado durante la transmigración, o señales dependientes de elastasa, lo cual contradice el concepto de que los neutrófilos son los principales generadores de daño pulmonar (39).

Plaquetas

Desempeñan también un papel importante en la homeostasis pulmonar. Se les han atribuido roles esenciales en la defensa del huésped y en la fisiopatología de la sepsis. Las plaquetas expresan TLR, permitiendo ser censadas por las proteínas de unión intercelular, y a través de ello liberan moléculas microbicidas y fagocitan patógenos (14, 40). Adicionalmente, modulan la función de las células endoteliales y los leucocitos durante la infección. Esta interacción plaqueta-neutrófilo ha sido descrita como crucial en el reclutamiento alveolar mediado por citoquinas derivadas de plaquetas CCL5, CXCL4 y P-selectina (14). Sin embargo, las plaquetas secretan metabolitos como la IL-1 y tromboxano A2 (TxA2) con el fin de incrementar la actividad bactericida de los neutrófilos, promoviendo así la fase inflamatoria (tablas 1 y 2).

La interacción entre plaquetas, leucocitos y células endoteliales permite resaltar cómo interactúan componentes de la inflamación con agentes de la coagulación para batallar en contra de la infección pulmonar (10). Está descrito que las alteraciones en la coagulación o en las vías fibrinolíticas contribuyen

Tabla 1. Papel de los mediadores Inflamatorios y células del sistema Inmune en la regulación de los procesos inflamatorios a nivel pulmonar.

Estructura	Función
Macrófagos Alveolares	Primera línea de defensa celular Atenuación de inflamación por reclutamiento Dicotomía por rol proinflamatorio (M1).
Neutrófilos	Transmigración Liberación de sustancias inflamatorias Efecto de regeneración epitelial (tardío)
Plaquetas	Liberación de moléculas microbicidas Fagocitosis Modulación de células endoteliales
MPK (Protein-kinasa Mitogénica)	MPK-1 efecto protector MPK-2 efecto proinflamatorio
DMT-1 (Divalent Metal Transporter 1)	Inmunomodulador
Vía de las Caspasas	Delección de Caspasa-1 efecto protector
TRL-4	Proinflamatorio e inductor de daño pulmonar agudo.

Tabla 2 . Papel de los mediadores No Inflamatorios durante mecanismos de estrés y daño pulmonar.

Estructura	Función
Niveles de PCO ₂	Rol anti-inflamatorio (controversial) Reducción de estrés oxidativo (controversial) Alteración de inmunidad innata, función de macrófagos y barrera alveolar
Oxido Nítrico	Activación de GMPC (benéfico) Formación de peroxinitrito (efecto negativo)
Proteasoma	Regula expresión y porteóstasis de moléculas inflamatorias, proteínas de unión y surfactante
Claudinas (27 subtipos)	Elementos anti-disrupción de la barrera epitelial
Ocludinas	Rol regulador y posible inmunomodulador Asociado con transmigración de neutrófilos
Zonula Ocludens	Estructura y estabilidad de la membrana apical celular
Tricelulina	Unión celular
JAM (junctional Adhesion Molecule)	Regulador del paso paracelular
CAR (Cosackie Adenovirus Receptor)	Expresión en la vía aérea Mecanismo en inflamación en estudio
b-Catenina	Transmigración de neutrófilos
Proteínas de Polaridad	Morfogénesis y sustento de la polarización de la membrana
Fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP)	Reorganización de Citosqueleto durante estrés pulmonar.
Glucocalix	Regulador de la integridad de la Barrera

a la patogénesis de la lesión pulmonar aguda (41, 42) y a la hipertensión pulmonar asociada (43).

Mediadores inflamatorios

Adicionalmente, hay una variedad de mediadores inflamatorios y vías de señalización que favorecen la progresión del daño pulmonar. En particular, el MPK-2, un inhibidor endógeno de la vía de señalización de la protein-kinasa mitogénica activada o MAPK, ha sido identificado como posible blanco terapéutico en lesión pulmonar aguda asociada a neumonía, ya que ante su ausencia –murinos mkp-2 null- se ha demostrado una respuesta proinflamatoria atenuada (44). Por el contrario, MKP-1, activador de la vía MAPK, ha tenido efecto protector contra lesión pulmonar aguda inducida por ventilador (45). Moléculas como el ácido lisofosfatídico, el cual es un fosfolípido bioactivo, ejercen un rol importante en la lesión pulmonar aguda, induciendo la liberación de citoquinas y mediadores lipídicos (46) (tablas 1 y 2).

Otros agentes pro-inflamatorios (47) demostraron que la inflamación pulmonar puede ser modificada a través de la concentración del transportador de metales divalentes tipo 1-DMT1 (divalent metal transporter 1) o por el estado del hierro sérico. Animales con déficit de DMT-1 mostraron incremento del daño pulmonar tras la instilación de LPS (lipopolisacáridos).

Así mismo, la delección de la caspasa-1 y la inhibición de la vía de las caspasas, fue documentada como efecto protector en modelos animales usando diferentes LPS (10). Se ha descrito el incremento en los niveles de IL-18 al inhibir estas vías, por lo cual niveles bajos del mismo se han asociado con progresión del daño pulmonar (48).

Finalmente, los TLR4, en conjunto con el estrés oxidativo y los fosfolípidos oxidados, se exponen como conductores cruciales en diferentes modelos de daño pulmonar agudo (49-51).

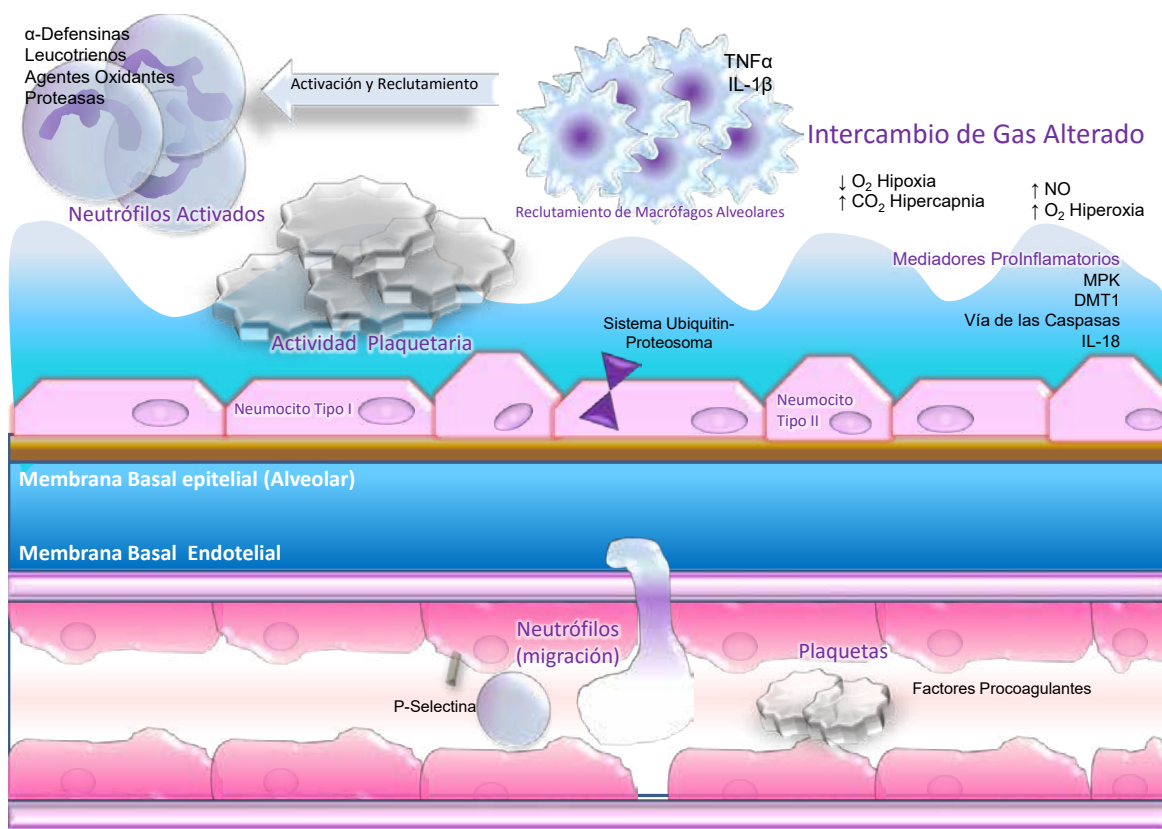


Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos celulares y bioquímicos, implicados en la patogénesis de la lesión pulmonar aguda, en donde está incluidos, los macrófagos, neutrófilos activados, plaquetas y mediadores de la inflamación. TNF- α : Factor de necrosis tumoral α . IL-1 β : Interleucina 1 β . CO₂: Dióxido de carbono. O₂: Oxígeno. NO: Oxido nítrico. MPK: *Mitogenic Protein Kinase*. DMT-1: *Divalent Metal-transporter type 1*.

Mediadores no inflamatorios

La hipoxia severa define la lesión pulmonar aguda y cumple un papel preponderante. En pacientes con SDRA, la hipoxia alveolar contribuye a la patogénesis y a la progresión del daño (52), ejerciendo un efecto proinflamatorio y amplificando el daño tanto alveolar, como de las células endoteliales (53). Además, se ha descrito que la hipoxia altera los complejos de unión celular (54) y regula el transporte de sodio intersticial (55, 56), provocando una acumulación de líquidos y estableciendo el edema pulmonar. Esto promueve el uso de altas fracciones de oxígeno inspirado, e induce, en consecuencia, estados de hiperoxia, que, por ende, dan lugar a la formación de radicales de oxígeno reactivos (57, 58)

y permiten continuar con la activación del inflasoma (59) (tablas 1 y 2).

A causa de una ventilación protectora, en muchos de estos casos se manejan bajos volúmenes corrientes que desencadenan niveles altos de CO₂, dando lugar a estados de hipercapnia permisiva. El papel de esta última en SDRA, es altamente controversial (60-62).

A pesar de que los altos niveles de PCO₂ tienen propiedades anti-inflamatorias y reducen el estrés oxidativo (61, 63), contradictoriamente también parecen alterar la inmunidad innata (63), la función de macrófagos (64), la función de la barrera alveolo-epitelial (65,66) y la capacidad de transporte (67),

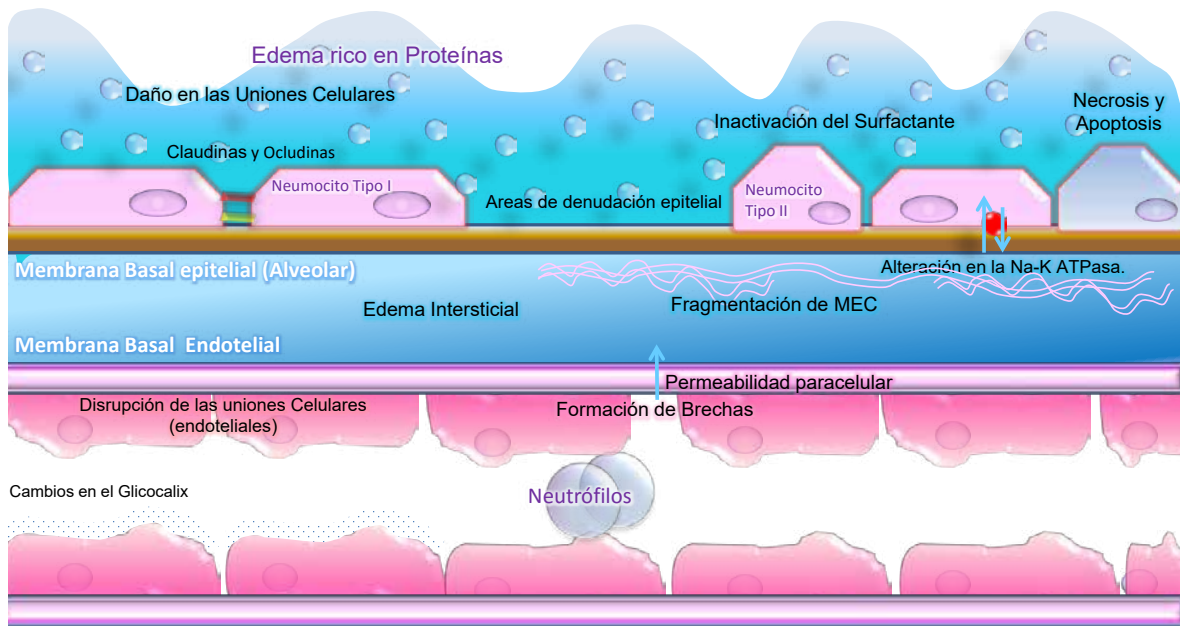


Figura 2. Representación esquemática de los cambios a nivel de la barrera alveolo-capilar en la lesión pulmonar aguda. MEC: Matriz extracelular.

generando desenlaces adversos en el contexto de una lesión pulmonar aguda inducida por *Pseudomonas* (68) (tabla 2).

Por tanto, ya que la hipoxia, la hiperoxia y la hipercapnia no pueden prevenirse muchas veces en el SDRA, se han planteado propuestas para impactar la concentración de O_2 y CO_2 a nivel molecular a favor de un mejor intercambio gaseoso.

Otro efecto importante, en cuanto a gases, es la concentración de óxido nítrico, el cual tiene un papel tanto protector como lesivo, en la lesión pulmonar aguda; dependiendo del sitio de acción e interacción. Tradicionalmente, sus efectos benéficos se relacionan con la activación de la guanilato ciclasa, incrementando la producción de GMP cíclico, la cual atenúa la señal de Ca_2 endotelial previniendo la formación de brechas paracelulares. Entretanto, su efecto negativo se encuentra en relación con la formación de peroxinitrito (ONOO) en ausencia de superóxido o proteínas de S-nitrosilación (69) (tabla 2).

La homeostasis proteica es regulada por múltiples procesos celulares que incluyen síntesis, almacenamiento, liberación, disgregación y degradación. Estos procesos se reúnen en el término colectivamente empleado “proteostasis” (70). El componente principal de este proceso es el sistema ubiquitín-proteasoma (UPS), que desempeña un papel crítico frente a varios mecanismos de producción de daño pulmonar agudo (71, 72), los cuales incluyen la expresión de moléculas de respuesta inflamatoria (73), proteínas de unión (74), modificación de la función del surfactante y actividad de transportadores de sodio responsables de filtrar el edema alveolar (75, 76). Estudios recientes con inhibidores de proteasoma, como bortezomib, el cual ha sido aprobado para el tratamiento de mieloma múltiple y linfoma del manto, han demostrado prevenir la fibrosis posdaño pulmonar agudo, estableciendo una posibilidad terapéutica en estos pacientes (77) (tabla 2).

De igual forma, la membrana alveolo-capilar puede ser blanco de estímulos estresores. Se ha

encontrado que altas concentraciones de CO₂, conducen también a un daño mediado por disfunción mitocondrial (78). Esto se suma a que durante los procesos de sepsis los metabolitos de óxido nítrico producen efecto e inducen disfunción a nivel de las mitocondrias. Lo anterior genera depleción de las concentraciones de ATP e incrementa las de lactato, producto de procesos de respiración anaerobia que, a su vez, alteran la función de las Na-K ATPasas desencadenando edema pulmonar.

Se ha documentado, también, daño del ADN mitocondrial (ADNm) que conlleva disfunción de la membrana alveolar (79), y por ende se ha sostenido como blanco terapéutico el uso de antioxidantes que permitan interferir con la lesión a nivel de las vías mitocondriales.

Lipopolisacáridos

Recientemente se ha descrito que los lipopolisacáridos (LPS) podrían activar a los TRPV1 (del inglés *transient receptor potential vanilloid 1*), que estimulan vías proapoptóticas mediadas a través de la expresión de la proteína Gadd153 a nivel del retículo endoplasmático incitando a las células a una muerte celular y a estados de citotoxicidad (80).

Proteínas de unión celular

Mantienen la integridad de la membrana alveolo-capilar. Las uniones estrechas, son componentes intra y extracelulares, y se clasifican en tres subtipos (118): primero los miembros de la familia de las claudinas, en segunda instancia las uniones estrechas asociadas con miembros de la familia MARVEL y por último las proteínas similares a inmunoglobulinas (immunoglobulin-like proteins), como las moléculas de adhesión a unión y el receptor del adenovirus Cocksackie (124).

Las E-cadherinas y los miembros de la familia nectina, representan las mayores proteínas transmembrana a nivel de las uniones epiteliales (125).

Las proteínas transmembrana de la familia de las claudinas son constituyentes primarios de la membrana; fueron descubiertas en 1998 por Tsukita y

colegas, quienes describieron la claudina-1 (126). Desde entonces se han identificado 27 tipos de claudinas. Éstas cuentan con cuatro enlaces moleculares, una corta porción N-terminal y una larga porción C-terminal con dominio citoplasmático y dos asas extracelulares. La agregación heterotípica, en especial de la claudina-3, es crucial para la interacción claudina-claudina. Estas se encuentran ampliamente categorizadas en dos grupos: primero, algunas claudinas incrementan la permeabilidad paracelular, las cuales son conocidas como formadoras de poros, y en segunda instancia están las claudinas que interactúan de forma homo- o heterotópica con el fin de promover la integridad de la barrera (118).

Las claudinas se encuentran distribuidas de diferentes maneras a lo largo del árbol traqueobronquial (127-128). En un estudio se documentó la expresión de claudinas: -1, -3, -4, -5 y -7, las cuales diferían en la localización celular (membrana apical versus lateral) (127), mientras que en otro ensayo documentaron una intensa actividad de la claudina -2, así como de las claudinas -1, -3, -4 y -7 (129).

La claudina-3 se expresa a lo largo de la vía aérea superior a nivel de las células ciliadas y los neumocitos tipo II, y funciona como elemento anti-disrupción de la función de barrera epitelial (130). La claudina -4, por su parte, ha emergido como elemento de respuesta protector en el contexto de daño pulmonar agudo; sin embargo, su rol aún no se encuentra completamente esclarecido (118). Ambas, la claudina -3 y -4, son blancos de la exotoxina de *Clostridium perfringens* (131), lo cual podría ser fundamento para establecer un plan terapéutico basado en terapia génica (118). Pese a que la claudina-5 fue detectada en muestras de vía aérea, no lo fue en modelos *in vitro* de lesión pulmonar aguda, en donde predominó la expresión de las claudinas -1 y -4. (132). Se ha descrito recientemente que la claudina-5 cumple un rol protector y es expresada a nivel de células endoteliales microvasculares durante la infección por los virus de influenza y VIH (virus de inmunodeficiencia adquirida) (133).

La variante claudina -18.2 se ha documentado específicamente a nivel pulmonar, y ha sido implicada

en la integridad y el mantenimiento de la barrera alveolar, en modelos de daño pulmonar agudo (134).

Estas proteínas son blanco de procesos de estrés oxidativo, de ahí que cualquier desbalance que incremente la concentración en la producción de especies reactivas de oxígeno puede contribuir a lesión pulmonar aguda (82-84).

Tanto las claudinas como las ocludinas y las proteínas de adhesión endotelial (E-caderinas) son objetivos frente a estímulos patológicos (85-87) y al convertirse en disfuncionales perpetúan el proceso de daño pulmonar.

Las ocludinas fueron descritas antes que las claudinas por Furuse y colegas, mientras que caracterizaban anticuerpos monoclonales que reconocieran las uniones estrechas a nivel de los hepatocitos (135). Las ocludinas conservan un dominio MARVEL, el cual consiste en cuatro segmentos hidrofóbicos y los segmentos -N y -C terminal que son intracelulares y se encuentran sujetos a numerosas modificaciones post-transcripcionales, lo cual se cree, podría afectar la interacción con otros componentes del complejo de adherencia celular (136).

Tras dos décadas de investigación, la función de las ocludinas permanece enigmática. En algunos modelos con murinos *Ocludin-null*, se ha documentado que la función de barrera epitelial, a pesar de esta ausencia, permanece intacta, por lo cual se sugiere que las ocludinas podrían ejercer solo un rol regulador (118). Sin embargo, Vam Itallie y colegas, reportaron un incremento en la expresión de ocludina a través de la inducción por las citoquinas interferón gamma (INF- γ 1) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) (137), lo cual sugiere un posible rol en cuanto a inmunomodulación. Adicionalmente, a través de estudios con H₂O₂, se documentó que existe una disrupción en la función de barrera de las ocludinas, sugiriendo una alta sensibilidad a los cambios en el estado redox celular (118).

Se ha descrito de forma emergente, que las ocludinas cumplen con un papel en la migración celular inmune, en especial, en la migración trans-epitelial de los neutrófilos (138). Huber y colegas

describieron que la migración de los neutrófilos a través de la barrera epitelial era regulada por el dominio N-terminal de la ocludina, independientemente de la permeabilidad paracelular al manitol (138).

Zonula ocludens

Es otra de las estructuras que hacen parte del complejo de adhesión celular.

La *zonula ocludens-1* (ZO-1) fue identificada por primera vez en 1986 como estructura de unión fuerte epitelial (139) y es conocida como miembro de la familia de las guanilato-quinazas asociadas a membrana (140-141), al igual que la ZO-2 (142) y la ZO-3 (143). A nivel tisular, estas proteínas se expresan de diferentes maneras y contienen un volumen numeroso de dominios, capaces de establecer interacción proteína-proteína con otros componentes de adherencia celular, con el citoesqueleto de actina y con otras moléculas de señalización (118). Por ello, las proteínas ZO son componentes importantes del andamiaje celular ya que ayudan a mantener y estabilizar la membrana apical. La función de estas proteínas aún no es clara; sin embargo, en algunos contextos se ha descrito que pueden actuar como represores transcripcionales (144). En estudios con murinos, la deficiencia de la ZO-1 y ZO-2 resultó en letalidad total de los embriones, mientras que murinos con deficiencia de ZO-3 fueron aparentemente normales, reflejando el hecho que la ZO-1 y ZO-2 se expresan en células endoteliales y epiteliales, mientras que la ZO-3 se restringe a células epiteliales, y su función podría ser compensada con otros miembros del complejo de adherencia celular (145, 146).

Otras moléculas

Contribuyen a la unión intercelular, en primera instancia, las proteínas de la familia MARVEL como la tricelulina, la cual se expresa ampliamente en oído interno, piel, estómago y células epiteliales nasales (147); sin embargo, a pesar de expresarse también en células de la línea mieloide, no se conoce su expresión a nivel pulmonar y requiere mayores estudios (118).

Por otra parte, existen los miembros de la familia de inmunoglobulinas en donde se encuentran las

moléculas de adhesión a unión (por sus siglas en Inglés, JAM junctional adhesion molecule) y el receptor del adenovirus Coxsackie (o CAR, sigla en Inglés para Coxsackie adenovirus receptor) (124). Las moléculas de adhesión a unión se expresan a nivel de la superficie basolateral celular, las cuales pueden promover el paso a reovirus (148); no obstante, su rol respecto a la permeabilidad global y el reclutamiento celular no ha sido investigado sistemáticamente (118). En cuanto al receptor de adenovirus Coxsackie, existen múltiples isoformas que se expresan a nivel de la vía aérea en localización celular, tanto apical como basolateral; sin embargo, su función en relación con la inmunomodulación, aún permanece como blanco de estudio.

Otras moléculas como la b-catenina, se encuentran envueltas en la transmigración de neutrófilos a través de las células alveolo-epiteliales; ésta, por si misma es capaz de inducir disfunción suficiente, y ejercer, por tanto, un rol importante en el mantenimiento de la homeostasis paracelular.

Proteínas de polaridad

Son esenciales para la morfogénesis y el sustento de la polarización apical versus basolateral. En la actualidad estas proteínas son un área de investigación en expansión (149), pero se requieren más estudios para establecer su función.

Fosfoproteína estimulada por vasodilatador

Es una proteína encargada de la reorganización del cito-esqueleto durante procesos de estrés pulmonar, pues reduce las fibras de estrés y mantiene las propiedades fisiológicas de la barrera (150, 151). A través de estudios en murinos VASP- null, se ha descrito que existe un mecanismo regulador mediado por VASP, durante los procesos de daño pulmonar agudo. En éstos se documentó que la severidad del proceso inflamatorio a nivel pulmonar fue mayor (152).

Conexinas

La función de la barrera endotelial también es regulada por miembros de la familia de las conexinas (Cx), como la Cx43, Cx40 y Cx37 que forman

uniones complejas en los canales de unión endotelial, permitiendo el paso de pequeñas moléculas y solutos selectivos (91, 92). Por ejemplo, la conexina Cx43 se ha relacionado con la regulación del paso de Ca_2 a través del espacio interendotelial, que a su vez promueve la actividad del receptor de adhesión leucocitaria y P-selectina, y, por ende, contribuye a la propagación de la inflamación (93).

La inhibición de la Cx43 con el inhibidor de péptidos Gap27 previene el incremento de la permeabilidad endotelial después de la instilación de ácido a nivel alveolar, lo cual confirma la importancia de los canales de unión celular en la generación y expansión de daño pulmonar (94).

El estado de hiperpermeabilidad endotelial se traduce en disrupción de la membrana al producir una retracción de las células del endotelio y permitir la formación de brechas paracelulares.

Esta cascada de eventos está relacionada con la activación de la calmodulina y la fosforilación de las cadenas de miosina, lo cual facilita la reorganización del citoesqueleto y conduce a cambios en la configuración de la morfología extracelular (88-90).

Glucocálix

Es otro componente de la barrera alveolo-capilar, que ha sido reconocido como regulador de la integridad de la barrera. Está constituido por una capa laminar dinámica de glicoproteínas, glicolípidos, proteoglicanos y glicosaminoglicanos (95, 96). Se ha descrito que adicionalmente el glucocálix ejerce su efecto a través de señales de mecanotransducción (97) y que la depleción en la concentración de ácido siálico, que se encuentra en las cadenas de carbohidratos, contribuye significativamente a generar cambios en la carga eléctrica de las superficies celulares permitiendo que se desencadene una disfunción en la barrera endotelial (49), demostrando así la importancia de la matriz extracelular.

Integrinas

Los heterodímeros que conectan las células endoteliales con la matriz extracelular se conocen

como integrinas, las cuales sensan cambios en la matriz, regulan la organización del citoesqueleto y desempeñan un papel significativo en la señalización. Una alteración en los complejos de adhesión local, compuesto por las integrinas, genera una disrupción de la barrera endotelial (98). El estrés oxidativo, inducido por el cigarrillo es capaz de desencadenar una alteración en la actividad kinasa de las moléculas de adhesión focal, lo cual incrementa la permeabilidad endotelial *in vivo* (99). Estos efectos fueron atribuidos a la actividad RhoA GTPasa.

El edema pulmonar es el marcador cardinal del SDRA (100). La pérdida en la estructura y función de la barrera alveolo-capilar, no solo permite el incremento en la filtración de líquido rico en proteínas al espacio intersticial, sino que también hace menos probable el proceso de reparación del epitelio (101).

Canales de sodio

Se ha descrito que los canales de sodio son elementos fundamentales en la regulación del edema, y que una función correcta de los mismos podría resolver este evento de forma vectorial (102-106). Aparentemente, se requiere la subunidad de Na-K ATPasa para la polarización celular y formación de uniones intercelulares, esenciales en la estabilización de la barrera (107-110).

Las fases agudas de la lesión pulmonar aguda se caracterizan por inflamación, daño celular, apoptosis o necrosis y formación subsecuente de edema pulmonar. Si el paciente sobrevive a la fase aguda, continúa a la fase fibroproliferativa, en la que existe un incremento en la multiplicación de los neumocitos, fibroblastos y miofibroblastos que se depositan a nivel de la matriz extracelular (111).

Los receptores para los productos avanzados de la glicosilación son agentes cardinales. Al estar alterados, median el incremento en la migración celular y la profilefración (112-116); además, se ha documentado que bajo estas circunstancias interactúan con los CD 44 y las fibras de actina, y ocasionan una pérdida en la adhesión que conduce a un fenotipo invasivo a la matriz extracelular (117).

Conclusiones

Esta revisión pretende resumir la literatura existente sobre el papel de la membrana alveolo-capilar como modulador inmune y su interacción con células, productos inmunes, receptores, canales y vías de expresión de diversas respuestas. El conocimiento exacto e integrado de todo lo anterior, debe favorecer una mejor comprensión del papel de la membrana alveolo-capilar, su importancia fisiológica y en condiciones patológicas y, más importante aún, la posible utilidad en la prevención y manejo de la lesión pulmonar, el SDRA y la generación de falla orgánica múltiple. Los autores consideran que todo lo precedente debería redundar en un manejo óptimo de los pacientes críticos y un impacto de los desenlaces clínicos vitales.

Bibliografía

1. Matthew B, Divertie MB, Brown AL Jr. The fine structure of the normal human alveolocapillary membrane. *JAMA*.1964;187:938-41.
2. Ghoreyeb AA, Karsner HT. A study of the relation of pulmonary and bronchial circulation. *J Exp Med*. 1913;18:500-6.
3. Fhari. A theoretical analysis of the alveolar-arterial O₂ difference with special reference to the distribution effect. *J Appl Physiol*. 1955;7:599-602.
4. Martínez Guerra ML, Fernández Bonett P, Lupi Herrera E. Alveolar arterial O₂ gradient in patients with cardiopulmonary pathology. Its study at rest with respiration of environmental air. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1979;49(6):1055-65.
5. Finch CA, Lenfant C. Oxygen transport in man. *N Engl J Med*. 1972;286:407-11.
6. Elliott CG, Morris AH, Cengiz M. Pulmonary function and exercise gas exchange in survivors of adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(5):492-5.
7. Borok Z. Alveolar epithelium: beyond the barrier. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(5):853-6.
8. Matthay MA, Folkesson HG, Campagna A, Kheradmand F: Alveolar epithelial barrier and acute lung injury. *New Horiz*.1993;1:613-22.
9. Budinger GR, Sznajder JL. The alveolar-epithelial barrier: a target for potential therapy. *Clin Chest Med*. 2006;27:655-69.
10. Herold S, Gabrielli NM, Vadász I. Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305:665-1.
11. Hogner K, Wolff T, Pleschka S, Plog S, Gruber AD, Kalinke U, et al. Macrophage-expressed IFN- γ contributes to apop-

- totic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia. *PLoS Pathog* 2013;9: e1003-188.
12. Hosakote YM, Komaravelli N, Mautemps N, Liu T, Garofalo RP, Casola A. Antioxidant mimetics modulate oxidative stress and cellular signaling in airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L991-1000.
 13. Lipke AB, Matute-Bello G, Herrero R, Wong VA, Mongovin SM, Martin TR. Death receptors mediate the adverse effects of febrile-range hyperthermia on the outcome of lipopolysaccharide-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L60-70.
 14. Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L355-63.
 15. van den Berg E, van Woensel JB, Bos AP, Bem RA, Altemeier WA, Gill SE, et al. Role of the Fas/FasL system in a model of RSV infection in mechanically ventilated mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L451-60.
 16. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122:2731-40.
 17. Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttrop N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1294-309.
 18. Wu Q, Jiang D, Minor MN, Martin RJ, Chu HW. In vivo function of airway epithelial TLR2 in host defense against bacterial infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300:L579-86.
 19. Wu W, Patel KB, Booth JL, Zhang W, Metcalf JP. Cigarette smoke extract suppresses the RIG-I-initiated innate immune response to influenza virus in the human lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300:L821-30.
 20. D'Alessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR, Mock JR, Eto Y, Garibaldi BT, et al. Resolution of experimental lung injury by monocyte-derived inducible nitric oxide synthase. *J Immunol* 2012;189:2234-45.
 21. Herold S, Mayer K, Lohmeyer J. Acute lung injury: how macrophages orchestrate resolution of inflammation and tissue repair. *Front Immunol*. 2011;2:65.
 22. Liang J, Jung Y, Tighe RM, Xie T, Liu N, Leonard M, et al. A macrophage subpopulation recruited by CC chemokine ligand-2 clears apoptotic cells in noninfectious lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L933-40.
 23. Herold S, Tabar TS, Janssen H, Hoegner K, Cabanski M, Leweschlosser P, et al. Exudate macrophages attenuate lung injury by the release of IL-1 receptor antagonist in gram-negative pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1380-90.
 24. Bem RA, Domachowske JB, Rosenberg HF. Animal models of human respiratory syncytial virus disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L148-56.
 25. O'Dea KP, Dokpesi JO, Tatham KC, Wilson MR, Takata M. Regulation of monocyte subset proinflammatory responses within the lung microvasculature by the p38 MAPK/MK2 pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L812-21.
 26. Dhaliwal K, Scholefield E, Ferenbach D, Gibbons M, Duffin R, Dorward DA, et al. Monocytes control second-phase neutrophil emigration in established lipopolysaccharide induced murine lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:514-24.
 27. Su X. Leading neutrophils to the alveoli: who is the guider? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:472-3.
 28. Bhattacharya M, Su G, Su X, Oses-Prieto JA, Li JT, Huang X, et al. IQGAP1 is necessary for pulmonary vascular barrier protection in murine acute lung injury and pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L12-L19.
 29. Nelson MP, Christmann BS, Dunaway CW, Morris A, Steele C. Experimental Pneumocystis lung infection promotes M2a alveolar macrophage-derived MMP12 production. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L469-75.
 30. Nguyen HA, Rajaram MV, Meyer DA, Schlesinger LS. Pulmonary surfactant protein A and surfactant lipids upregulate IRAK-M, a negative regulator of TLR-mediated inflammation in human macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L608-16.
 31. Lee WL, Downey GP. Neutrophil activation and acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7: 1-7.
 32. Zamjahn JB, Quinton LJ, Mack JC, Frevert CW, Nelson S, Bagby GJ. Differential flux of macrophage inflammatory protein-2 and cytokine-induced neutrophil chemo attractant from the lung after intrapulmonary delivery. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L568-74.
 33. Bertok S, Wilson MR, Dorr AD, Dokpesi JO, O'Dea KP, Marczin N, Takata M. Characterization of TNF receptor subtype expression and signaling on pulmonary endothelial cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300:L781-9.
 34. Herold S, von Wulffen W, Steinmueller M, Pleschka S, Kuziel WA, Mack M, et al. Alveolar epithelial cells direct monocyte transepithelial migration upon influenza virus infection: impact of chemokines and adhesion molecules. *J Immunol*. 2006;177:1817-24.
 35. Lakshmi SP, Reddy AT, Naik MU, Naik UP, Reddy RC. Effects of JAM-A deficiency or blocking antibodies on neutrophil migration and lung injury in a murine model of ALI. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L758-66.
 36. Narasaraju T, Yang E, Samy RP, Ng HH, Poh WP, Liew AA, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *Am J Pathol*. 2011;179:199-210.
 37. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, Lochnit G, Barreto G, Galuska SP, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One*. 2012;7:e32366.
 38. Ichikawa A, Kuba K, Morita M, Chida S, Tezuka H, Hara H, et al. CXCL10-CXCR3 enhances the development of neutrophil-mediated fulminant lung injury of viral and nonviral origin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:65-77.
 39. Zemans RL, Briones N, Campbell M, McClendon J, Young

- SK, Suzuki T, et al. Neutrophil transmigration triggers repair of the lung epithelium via β -catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:15990–5.
40. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol*. 2013;35:254–61.
 41. Idell S, James KK, Levin EG, Schwartz BS, Manchanda N, Maunder RJ, et al. Local abnormalities in coagulation and fibrinolytic pathways predispose to alveolar fibrin deposition in the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 1989;84:695–705.
 42. Komissarov AA, Stankowska D, Krupa A, Fudala R, Florova G, Florence J, et al. Novel aspects of urokinase function in the injured lung: role of α_2 -macroglobulin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L1037–45.
 43. Price LC, McAuley DF, Marino PS, Finney SJ, Griffiths MJ, Wort SJ. Pathophysiology of pulmonary hypertension in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L803–15.
 44. Cornell TT, Fleszar A, McHugh W, Blatt NB, Le Vine AM, Shanley TP. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 2, MKP-2, regulates early inflammation in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L251–8.
 45. Park MS, He Q, Edwards MG, Sergew A, Riches DW, Albert RK, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 modulates regional effects of injurious mechanical ventilation in rodent lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:72–81.
 46. Zhao J, He D, Su Y, Berdyshev E, Chun J, Natarajan V, Zhao Y. Lysophosphatidic acid receptor 1 modulates lipopolysaccharide-induced inflammation in alveolar epithelial cells and murine lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L547–56.
 47. Kim J, Molina RM, Donaghey TC, Buckett PD, Brain JD, Wessling-Resnick M. Influence of DMT1 and iron status on inflammatory responses in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300:L659–65.
 48. Dolinay T, Kim YS, Howrylak J, Hunninghake GM, An CH, Fredenburgh L, et al. Inflammasome regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1225–34.
 49. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, et al. Identification of oxidative stress and toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. 2008;133:235–49.
 50. Shirey KA, Lai W, Scott AJ, Lipsky M, Mistry P, Pletneva LM, et al. The TLR4 antagonist eritoran protects mice from lethal influenza infection. *Nature*. 2013;497:498–502.
 51. Westphalen K, Monma E, Islam MN, Bhattacharya J. Acid contact in the rodent pulmonary alveolus causes proinflammatory signaling by membrane pore formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L107–16.
 52. Frohlich S, Boylan J, McLoughlin P. Hypoxia-induced inflammation in the lung: a potential therapeutic target in acute lung injury? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48:271–9.
 53. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011;364:656–65.
 54. Caraballo JC, Yshii C, Butti ML, Westphal W, Borchering JA, Allamargot C, et al. Hypoxia increases transepithelial electrical conductance and reduces occludin at the plasma membrane in alveolar epithelial cells via PKC- δ and PP2A pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300:L569–78.
 55. Dada LA, Chandel NS, Ridge KM, Pedemonte C, Bertorello AM, Sznajder JI. Hypoxia-induced endocytosis of Na, K-ATPase in alveolar epithelial cells is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and PKC- δ . *J Clin Invest*. 2003;111:1057–64.
 56. Wodopia R, Ko HS, Billian J, Wiesner R, Bartsch P, Mairbaurl H. Hypoxia decreases proteins involved in epithelial electrolyte transport in A549 cells and rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279:L1110–9.
 57. Ballinger MN, Newstead MW, Zeng X, Bhan U, Horowitz JC, Moore BB, et al. TLR signaling prevents hyperoxia-induced lung injury by protecting the alveolar epithelium from oxidant-mediated death. *J Immunol*. 2012;189:356–64.
 58. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care*. 2013;58:123–41.
 59. Kolliputi N, Shaik RS, Waxman AB. The inflammasome mediates hyperoxia-induced alveolar cell permeability. *J Immunol*. 2010;184:5819–26.
 60. Beitler JR, Hubmayr RD, Malhotra A. Cross talk opposing view: there is not added benefit to providing permissive hypercapnia in the treatment of ARDS. *J Physiol*. 2013;591:2767–9.
 61. Curley GF, Laffey JG, Kavanagh BP. Cross talk proposal: there is added benefit to providing permissive hypercapnia in the treatment of ARDS. *J Physiol*. 2013;591:2763–5.
 62. Vadasz I, Hubmayr RD, Nin N, Sporn PH, Sznajder JI. Hypercapnia: a nonpermissive environment for the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46:417–21.
 63. Helenius IT, Krupinski T, Turnbull DW, Gruenbaum Y, Silverman N, Johnson EA. Elevated CO₂ suppresses specific *Drosophila* innate immune responses and resistance to bacterial infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:18710–5.
 64. Wang N, Gates KL, Trejo H, Favoreto S Jr, Schleimer RP, Sznajder JI, Beitel GJ, Sporn PH. Elevated CO₂ selectively inhibits interleukin-6 and tumor necrosis factor expression and decreases phagocytosis in the macrophage. *FASEB J*. 2010;24:2178–90.
 65. Vadasz I, Dada LA, Briva A, Helenius IT, Sharabi K, Welch LC, et al. Evolutionary conserved role of c-Jun-N terminal kinase in CO₂-induced epithelial dysfunction. *PloS One*. 2012;7:e46696.
 66. Vadasz I, Dada LA, Briva A, Trejo HE, Welch LC, Chen J, et al. AMP-activated protein kinase regulates CO₂-induced alveolar epithelial dysfunction in rats and human cells by promoting Na, KATPase endocytosis. *J Clin Invest*. 2008;118:752–62.
 67. Briva A, Vadasz I, Lecuona E, Welch LC, Chen J, Dada LA. High CO₂ levels impair alveolar epithelial function independently of pH. *PloS One*. 2007;2:e1238.

68. Gates KL, Howell HA, Nair A, Vohwinkel CU, Welch LC, Beitel GJ, Hauser AR, Sznajder JI, Sporn PH. Hypercapnia impairs lung neutrophil function and increases mortality in murine pseudomonas pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013.
69. Kuebler WM. The Janus-faced regulation of endothelial permeability by cyclic GMP. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L157–60.
70. Balch WE, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW. Adapting proteostasis for disease intervention. *Science*. 2008;319:916–9.
71. Vadasz I, Weiss CH, Sznajder JI. Ubiquitination and proteolysis in acute lung injury. *Chest*. 2012;141:763–71.
72. Eldridge L, Moldobaeva A, Wagner EM. Increased hyaluronan fragmentation during pulmonary ischemia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301:L782–8.
73. Bachmaier K, Toya S, Gao X, Triantafyllou T, Garrean S, Park GY, et al. E3 ubiquitin ligase Cblb regulates the acute inflammatory response underlying lung injury. *Nat Med*. 2007;13:920–6.
74. Traweger A, Fang D, Liu YC, Stelzhammer W, Krizbai IA, Fresser F, et al. The tight junction-specific protein occludin is a functional target of the E3 ubiquitin-protein ligase itch. *J Biol Chem*. 2002;277:10201–8.
75. Helenius IT, Dada LA, Sznajder JI. Role of ubiquitination in Na, KATPase regulation during lung injury. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:65–70.
76. Staub O, Rotin D. Role of ubiquitylation in cellular membrane transport. *Physiol Rev*. 2006;86:669–707.
77. Mutlu GM, Budinger GR, Wu M, Lam AP, Zirk A, Rivera S, et al. Proteasomal inhibition after injury prevents fibrosis by modulating TGF- β 1 signalling. *Thorax*. 2012;67:139–46.
78. Vohwinkel CU, Lecuona E, Sun H, Sommer N, Vadasz I, Chandel NS, Sznajder JI. Elevated CO₂ levels cause mitochondrial dysfunction and impair cell proliferation. *J Biol Chem*. 2011;286:37067–76.
79. Chouteau JM, Obiako B, Gorodnya OM, Pastukh VM, Ruchko MV, Wright AJ, et al. Mitochondrial DNA integrity may be a determinant of endothelial barrier properties in oxidant-challenged rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L892–98.
80. Thomas KC, Roberts JK, Deering-Rice CE, Romero EG, Dull RO, Lee J, et al. Contributions of TRPV1, endovanilloids, and endoplasmic reticulum stress in lung cell death in vitro and lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L111–9.
81. Koval M. Claudin heterogeneity and control of lung tight junctions. *Ann Rev Physiol*. 2013;75:551–67.
82. Burnham EL, McCord JM, Bose S, Brown LA, House R, Moss M, Gaydos J. Protandim does not influence alveolar epithelial permeability or intrapulmonary oxidative stress in human subjects with alcohol use disorders. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L688–99.
83. Olson N, Hristova M, Heintz NH, Lounsbury KM, van der Vliet A. Activation of hypoxia-inducible factor-1 protects airway epithelium against oxidant-induced barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L993–1002.
84. Overgaard CE, Daugherty BL, Mitchell LA, Koval M. Claudins: control of barrier function and regulation in response to oxidant stress. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:1179–93.
85. Shi JX, Su X, Xu J, Zhang WY, Shi Y. MK2 posttranscriptionally regulates TNF- α -induced expression of ICAM-1 and IL-8 via tristetraprolin in human pulmonary microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L793–9.
86. Terakado M, Gon Y, Sekiyama A, Takeshita I, Kozu Y, Matsumoto K, et al. The Rac1/JNK pathway is critical for EGFR-dependent barrier formation in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300:L56–63.
87. Vandenbroucke E, Mehta D, Minshall R, Malik AB. Regulation of endothelial junctional permeability. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1123:134–45.
88. Dudek SM, Garcia JG. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol*. 2001;91:1487–500.
89. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev*. 2006;86:279–367.
90. Ochoa CD, Stevens T. Studies on the cell biology of interendothelial cell gaps. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L275–86.
91. Losa D, Chanson M, Crespin S. Connexins as therapeutic targets in lung disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15:989–1002.
92. Wang L, Yin J, Nickles HT, Ranke H, Tabuchi A, Hoffmann J, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. *J Clin Invest*. 2012;122:4218–30.
93. Parthasarathi K, Ichimura H, Monma E, Lindert J, Quadri S, Issekutz A, et al. Connexin 43 mediates spread of Ca²⁺-dependent proinflammatory responses in lung capillaries. *J Clin Invest*. 2006;116:2193–200.
94. Parthasarathi K. Endothelial connexin43 mediates acid-induced increases in pulmonary microvascular permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:L33–42.
95. Collins SR, Blank RS, Deatherage LS, Dull RO. The endothelial glycocalyx: emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury. *Anesth Analg*. 2013;117:664–74.
96. Job KM, Dull RO, Hlady V. Use of reflectance interference contrast microscopy to characterize the endothelial glycocalyx stiffness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L1242–49.
97. Dull RO, Cluff M, Kingston J, Hill D, Chen H, Hoehne S, et al. Lung heparan sulfates modulate K_{ATP} during increased vascular pressure: evidence for glycocalyx-mediated mechanotransduction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L816–28.
98. Zebda N, Dubrovskiy O, Birukov KG. Focal adhesion kinase regulation of mechanotransduction and its impact on endothelial cell functions. *Microvasc Res*. 2012;83:71–81.

99. Lu Q, Sakhatskyy P, Grinnell K, Newton J, Ortiz M, Wang Y, et al. Cigarette smoke causes lung vascular barrier dysfunction via oxidative stress-mediated inhibition of RhoA and focal adhesion kinase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L847–57.
100. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334–49.
101. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1376–83.
102. Goodson P, Kumar A, Jain L, Kundu K, Murthy N, Koval M, Helms MN. NADPH oxidase regulates alveolar epithelial sodium channel activity and lung fluid balance in vivo via O₂⁻ signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L410–9.
103. Gusarova GA, Trejo HE, Dada LA, Briva A, Welch LC, Hamanaka RB, et al. Hypoxia leads to Na⁺, K⁺-ATPase downregulation via Ca²⁺_v release-activated Ca²⁺_v channels and AMPK activation. *Mol Cell Biol*. 2011;31:3546–56.
104. Kooijman EE, Kuzenko SR, Gong D, Best MD, Folkesson HG. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate stimulates alveolar epithelial fluid clearance in male and female adult rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L804–11.
105. Lei J, Ingbar DH. Src kinase integrates PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 pathways in T3-induced Na⁺-K⁺-ATPase activity in adult rat alveolar cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L765–71.
106. Soukup B, Benjamin A, Orogo-Wenn M, Walters D. Physiological effect of protein kinase C on ENaC-mediated lung liquid regulation in the adult rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L133–9.
107. Zhao KQ, Xiong G, Wilber M, Cohen NA, Kreindler JL. A role for two-pore K⁺ channels in modulating Na⁺ absorption and Cl⁻ secretion in normal human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302:L4–12.
108. Rajasekaran SA, Palmer LG, Moon SY, Peralta Soler A, Apodaca GL, Harper JF. Na⁺,K⁺-ATPase activity is required for formation of tight junctions, desmosomes, and induction of polarity in epithelial cells. *Mol Biol Cell*. 2001;12:3717–32.
109. Rajasekaran SA, Palmer LG, Quan K, Harper JF, Ball WJ Jr, Bander NH, et al. Na⁺,K⁺-ATPase α -subunit is required for epithelial polarization, suppression of invasion, and cell motility. *Mol Biol Cell*. 2001;12:279–95.
110. Vagin O, Dada LA, Tokhtaeva E, Sachs G. The Na⁺-K⁺-ATPase α 1 heterodimer as a cell adhesion molecule in epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302:C1271–81.
111. Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McAnulty RJ, Laurent GJ. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1783–8.
112. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Wickersham N, et al, NHLBI ARDS Network. Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax*. 2008;63:1083–9.
113. Guo WA, Knight PR, Raghavendran K. The receptor for advanced glycation end products and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2012;38:1588–98.
114. Hergrueter AH, Nguyen K, Owen CA. Matrix metalloproteinases: all the RAGE in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300:L512–5.
115. Yamakawa N, Uchida T, Matthay MA, Makita K. Proteolytic release of the receptor for advanced glycation end products from in vitro and in situ alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300:L516–25.
116. Buckley ST, Medina C, Kasper M, Ehrhardt C. Interplay between RAGE, CD44, and focal adhesion molecules in epithelial-mesenchymal transition of alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300:L548–59.
117. Bdeir K, Higaz AR, Kulikovskaya I, Christofidou-Solomidou M, Vinogradov S. Neutrophil α -defensins cause lung injury by disrupting the capillary–epithelial barrier. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:935–46.
118. Rezaee F, Georas S. New insights into airway epithelial barrier function in health and disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50:857–69.
119. Godfrey RW, Severs NJ, Jeffery PK. Freeze-fracture morphology and quantification of human bronchial epithelial tight junctions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992;6:453–8.
120. Vermeer PD, Einwalter LA, Moninger TO, Rokhlina T, Kern JA, Zabner J, et al. Segregation of receptor and ligand regulates activation of epithelial growth factor receptor. *Nature*. 2003;422:322–6.
121. Sidhaye VK, Chau E, Breyse PN, King LS. Septin-2 mediates airway epithelial barrier function in physiologic and pathologic conditions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45:120–6.
122. Stevenson BR, Anderson JM, Goodenough DA, Mooseker MS. Tight junction structure and ZO-1 content are identical in two strains of Madin-Darby canine kidney cells which differ in transepithelial resistance. *J Cell Biol*. 1988;107:2401–8.
123. Benais-Pont G, Punn A, Flores-Maldonado C, Eckert J, Raposo G, Fleming TP, et al. Identification of a tight junction-associated guanine nucleotide exchange factor that activates Rho and regulates paracellular permeability. *J Cell Biol*. 2003;160:729–40.
124. Schulzke JD, Fromm M. Tight junctions: molecular structure meets function. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1165:1–6.
125. Niessen CM, Gottardi CJ. Molecular components of the adherens junction. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778:562–71.
126. Furuse M, Fujita K, Hiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol*. 1998;141:1539–50.
127. Coyne CB, Gambling TM, Boucher RC, Carson JL, Johnson

- LG. Role of claudin interactions in airway tight junctional permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;285:L1166–78.
128. Ohta H, Chiba S, Ebina M, Furuse M, Nukiwa T. Altered expression of tight junction molecules in alveolar septa in lung injury and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302:L193–205.
129. Kaarteenaho-Wiik R, Soini Y. Claudin-1, -2, -3, -4, -5, and -7 in usual interstitial pneumonia and sarcoidosis. *J Histochem Cytochem.* 2009;57:187–95.
130. Mitchell LA, Overgaard CE, Ward C, Margulies SS, Koval M. Differential effects of claudin-3 and claudin-4 on alveolar epithelial barrier function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;301:L40–9.
131. Sonoda N, Furuse M, Sasaki H, Yonemura S, Katahira J, Horiguchi Y, et al. Clostridium perfringens enterotoxin fragment removes specific claudins from tight junction strands: evidence for direct involvement of claudins in tight junction barrier. *J Cell Biol.* 1999;147:195–204.
132. Coyne CB, Vanhook MK, Gambling TM, Carson JL, Boucher RC, Johnson LG. Regulation of airway tight junctions by proinflammatory cytokines. *Mol Biol Cell.* 2002;13:3218–34.
133. Armstrong SM, Wang C, Tigdi J, Si X, Dumpit C, Charles S, et al. Influenza infects lung microvascular endothelium leading to microvascular leak: role of apoptosis and claudin-5. *PLoS ONE* 2012;7:e47323.
134. Koval M. Claudin heterogeneity and control of lung tight junctions. *Ann Rev Physiol.* 2013;75:551–67.
135. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S, et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing tight junctions. *J Cell Biol.* 1993;123:1777–88.
136. Sonoda N, Furuse M, Sasaki H, Yonemura S, Katahira J, Horiguchi Y, et al. Clostridium perfringens enterotoxin fragment removes specific claudins from tight junction strands: evidence for direct involvement of claudins in tight junction barrier. *J Cell Biol.* 1999;147:195–204.
137. Van Itallie CM, Fanning AS, Holmes J, Anderson JM. Occludin is required for cytokine-induced regulation of tight junction barriers. *J Cell Sci* 2010;123:2844–52.
138. Huber D, Balda MS, Matter K. Occludin modulates transepithelial migration of neutrophils. *J Biol Chem.* 2000;275:5773–8.
139. Stevenson BR, Siliciano JD, Mooseker MS, Goodenough DA. Identification of ZO-1: a high molecular weight polypeptide associated with the tight junction (zonula occludens) in a variety of epithelia. *J Cell Biol.* 1986;103:755–66.
140. González-Mariscal L, Betanzos A, Avila-Flores A. MAGUK proteins: structure and role in the tight junction. *Semin Cell Dev Biol.* 2000;11:315–24.
141. Fanning AS, Anderson JM. Zonula occludens-1 and -2 are cytosolic scaffolds that regulate the assembly of cellular junctions. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1165:113–20.
142. Jesaitis LA, Goodenough DA. Molecular characterization and tissue distribution of ZO-2, a tight junction protein homologous to ZO-1 and the Drosophila discs-large tumor suppressor protein. *J Cell Biol.* 1994;124:949–61.
143. Haskins J, Gu L, Wittchen ES, Hibbard J, Stevenson BR. ZO-3, a novel member of the MAGUK protein family found at the tight junction, interacts with ZO-1 and occludin. *J Cell Biol.* 1998;141:199–208.
144. Betanzos A, Huerta M, Lopez-Bayghen E, Azuara E, Amerena J, González-Mariscal L. The tight junction protein ZO-2 associates with Jun, Fos and C/EBP transcription factors in epithelial cells. *Exp Cell Res.* 2004;292:51–66.
145. Katsuno T, Umeda K, Matsui T, Hata M, Tamura A, Itoh M, et al. Deficiency of zonula occludens-1 causes embryonic lethal phenotype associated with defected yolk sac angiogenesis and apoptosis of embryonic cells. *Mol Biol Cell.* 2008;19:2465–75.
146. Adachi M, Inoko A, Hata M, Furuse K, Umeda K, Itoh M, et al. Normal establishment of epithelial tight junctions in mice and cultured cells lacking expression of ZO-3, a tight-junction MAGUK protein. *Mol Cell Biol.* 2006;26:9003–15.
147. Ohkuni T, Kojima T, Ogasawara N, Masaki T, Ninomiya T, Kikuchi S, et al. Expression and localization of tricellulin in human nasal epithelial cells in vivo and in vitro. *Med Mol Morphol.* 2009;42:204–11.
148. Excoffon KJ, Guglielmi KM, Wetzel JD, Gansemer ND, Campbell JA, Dermody TS, et al. Reovirus preferentially infects the basolateral surface and is released from the apical surface of polarized human respiratory epithelial cells. *J Infect Dis.* 2008;197:1189–97.
149. Wang Q, Margolis B. Apical junctional complexes and cell polarity. *Kidney Int.* 2007;72:1448–58.
150. Price CJ, Brindle NP. Vasodilator-stimulated phosphoprotein is involved in stress-fiber and membrane ruffle formation in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2051–6.
151. Furman C, Sieminski AL, Kwiatkowski AV, Rubinson DA, Vasile E, Bronson RT, et al. Ena/VASP is required for endothelial barrier function in vivo. *J Cell Biol.* 2007;179:761–75.
152. Henes J, Schmit M. Inflammation-associated repression of vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) reduces alveolar-capillary barrier function during acute lung injury. *FASEB J.* 2009;23:4244–55.

Hipertensión pulmonar como manifestación de la telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Weber-Rendu

Pulmonary hypertension as manifestation of hereditary hemorrhagic telangiectasia, or Osler-Weber-Rendu syndrome

ÁNGELA MARIA GIRALDO M., MD.⁽¹⁾; RAFAEL CONDE CAMACHO, MD.⁽²⁾; FABIO ANDRÉS VARÓN V., MD.⁽³⁾

Resumen

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Weber-Rendu, es una enfermedad infrecuente, cuya prevalencia estimada es de entre 1:5.000 y 1:8.000 personas. Existen tasas más elevadas en ciertas áreas geográficas como Curazao y Bonaire, pero no es posible definir con exactitud las estadísticas debido al desconocimiento de la enfermedad en la mayoría de los pacientes que la padecen. Es un trastorno autosómico dominante con penetrancia variable que se caracteriza por epistaxis, telangiectasias y malformaciones vasculares en distintos territorios, tales como pulmonar, gastrointestinal, hepático y cerebral.

Palabras clave: síndrome de Osler-Weber-Rendu, hipertensión pulmonar, malformaciones vasculares, activina tipo receptor quinasa 1.

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia, or Osler-Weber-Rendu syndrome, is an uncommon disease whose estimated prevalence ranges from 1:5.000 to 1:8.000. There are higher rates in certain geographic areas, such as Curazao and Bonaire, but it is impossible to accurately define the statistics, due to lack of knowledge of the existence of the disease in most sufferers. It is a dominant autosomal disorder with variable penetrance, characterized by epistaxis, telangiectasia, and vascular malformations in many territories, such as the pulmonary, gastrointestinal, hepatic, and cerebral vascular beds (1).

Keywords: Osler-Weber-Rendu syndrome, pulmonary hypertension, vascular malformations, activin type-1 kinase receptor.

Introducción

Esta enfermedad fue reconocida por primera vez en el siglo XIX debido a la presencia de hemorragias nasales y del tracto gastrointestinal. Posteriormente fue mejor caracterizada por Rendu, Osler, Weber y Hanes como una entidad con carácter hereditario, autosómica dominante. Para esta época las manifestaciones clínicas identificadas eran epistaxis, sangrado gastrointestinal, anemia por déficit de hierro y telangiectasias mucocutáneas. Sólo hasta 1940, con el desarrollo de las imágenes diagnósticas, se estableció la asociación de esta entidad con la presencia de malformaciones arteriovenosas en el pulmón, el hígado y la circulación cerebral. Se han determinado dos tipos de lesiones vasculares asociadas con esta patología: telangiectasias (dilatación de vasos sanguíneos pequeños: arteriolas,

⁽¹⁾ Fellow de Neumología, Universidad de la Sabana. Fundación Neumológica Colombiana, Santa Fe de Bogotá.

⁽²⁾Neumólogo, Fundación Neumológica Colombiana, Santa Fe de Bogotá.

⁽³⁾Neumólogo Intensivista, Fundación Neumológica Colombiana, Santa Fe de Bogotá. Correspondencia: Angela María Giraldo. Correo electrónico: angelagiral@gmail.com

Recibido: 01/05/14. Aceptado: 10/06/14.

vénulas o capilares ubicados principalmente en piel y mucosas) y malformaciones arteriovenosas (comunicación anormal entre arterias y venas en parénquima pulmonar, hepático y cerebral). Hoy se sabe que la mitad de los pacientes tienen compromiso de la vasculatura pulmonar.

Caso

Paciente de género masculino, de 40 años edad, con cuadro de dos años de disnea de esfuerzo progresiva; en el momento MRC 4/4, dolor torácico y edema periférico. Durante el examen físico se documentaron signos asociados con hipertensión pulmonar y falla del ventrículo derecho: reforzamiento del segundo ruido cardíaco, soplo holosistólico que aumentaba con la inspiración, hepatomegalia, hígado pulsátil, edema periférico de miembros inferiores, ascitis y lesiones tipo dilataciones vasculares eritemato-violáceas en cavidad oral y lengua (telangiectasias orales) (figura 1). Describió episodios de epistaxis espontánea recurrente en la adolescencia y síndrome anémico crónico. Antecedente familiar de epistaxis en hermanas.

Con estos hallazgos se hizo impresión diagnóstica de hipertensión pulmonar y se sospechó telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH). Se solicitaron varios paraclínicos entre ellos: radiografía de tórax en la que se observó dilatación de los segmentos principales de las arterias pulmonares (figura 2); tomografía de tórax en la que se identificaron varias imágenes de aspecto nodular lobuladas de contorno

bien definido y densidad de tejido blando localizadas en el segmento superior del lóbulo inferior izquierdo, en el segmento anterior del lóbulo superior derecho y en la llingula con diámetros entre 3 mm y 5 mm, así como de una imagen hiperdensa de 2 mm localizada en el segmento IV hepático asociada a signos de hipertensión pulmonar precapilar severa (figura 3).

Dados los hallazgos tomográficos se decidió realizar una gammagrafía pulmonar con tecnecio ^{99m}Tc y macroagregados de albúmina para valorar la presencia de cortocircuito y vasodilatación intrapulmonar, la cual confirmó una distribución irregular del trazador en el parénquima pulmonar con áreas alternas de híper e hipocaptación y depósito del material radioactivo en el cerebro mayor al 7%, así como en los riñones, que indicaba la presencia de cortocircuito de derecha a izquierda (figura 4).

Como parte del estudio de THH con compromiso pulmonar secundario a malformaciones arteriovenosas y con sospecha de compromiso del parénquima hepático, se realizó resonancia nuclear magnética de abdomen la cual mostró una lesión hepática lobulada de contornos bien definidos, hiperintensa, localizada en el segmento VI, con restricción de la difusión y realce periférico nodular progresivo, sin zonas de “lavado” relacionada con presentación típica de hemangioma; además, se evidenciaron alteraciones múltiples en el patrón de perfusión hepático, en relación con estructuras vasculares irregulares que comprometían principalmente los segmentos

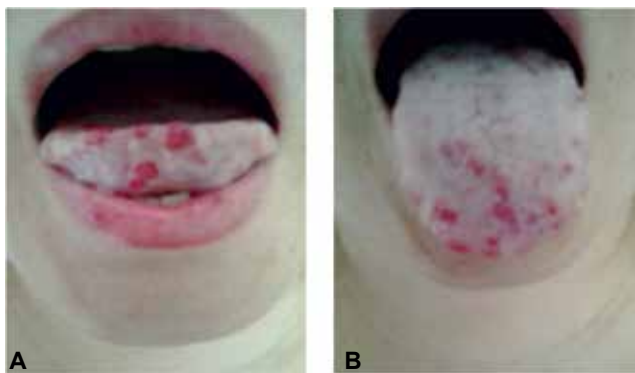


Figura 1. Panel A y B. Dilataciones de pequeños vasos sanguíneos en dorso de lengua y mucosa oral (telangiectasias orales) (imágenes del paciente).

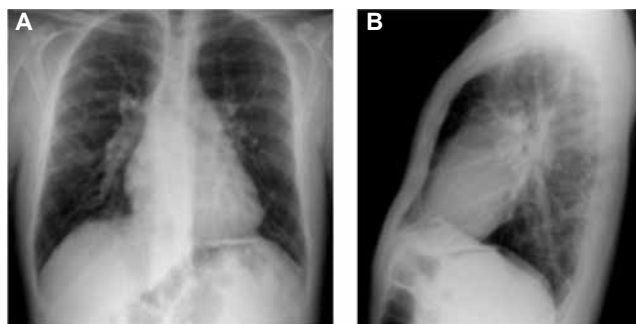


Figura 2. Paneles A y B. Radiografía de tórax en la que se observa dilatación de los segmentos principales de las arterias pulmonares.

superiores, sugestivo de pequeños cortocircuitos arterio-venosos, secundarios a malformaciones vasculares (figura 5).

Discusión

Se conocen cerca de 600 mutaciones asociadas con esta enfermedad, dentro de las que se destacan las alteraciones genéticas relacionadas con deficiencia o deterioro de la función de las moléculas de endoglin o activina tipo receptor kinasa 1 (ALK-1) (2). Ambos componentes se expresan en las células endoteliales vasculares y su defecto conduce a ARN mensajero y proteínas celulares inestables. La falta de estas proteínas en el 50% conduce a una función anormal en la mitad de las células vasculares.

Estos genes y proteínas están implicados en la señalización de una superfamilia de factores de crecimiento transformante beta (TGF- β) (3). Este grupo de factores de crecimiento interviene en el desarrollo y la diferenciación celular, a través de señales de receptores y complejos transmembrana, que se traslocan dentro del núcleo, donde modulan la expresión de genes diana por medio de la unión directa al ADN.

La ALK-1 es un receptor TGF- β tipo I, que se relaciona durante la señalización con la endoglin y modifica las señales durante el proceso de desarrollo vascular generando un fenotipo celular que se asocia con telangiectasias, malformaciones y aneurismas vasculares (4). Esta situación, en conjunto con los defectos de la proteína morfogénica ósea (BMP2),



Figura 3. Paneles C, D y E. Tomografía de tórax que muestra imágenes de aspecto nodular ovaladas con diámetros entre 3 y 5 mm.

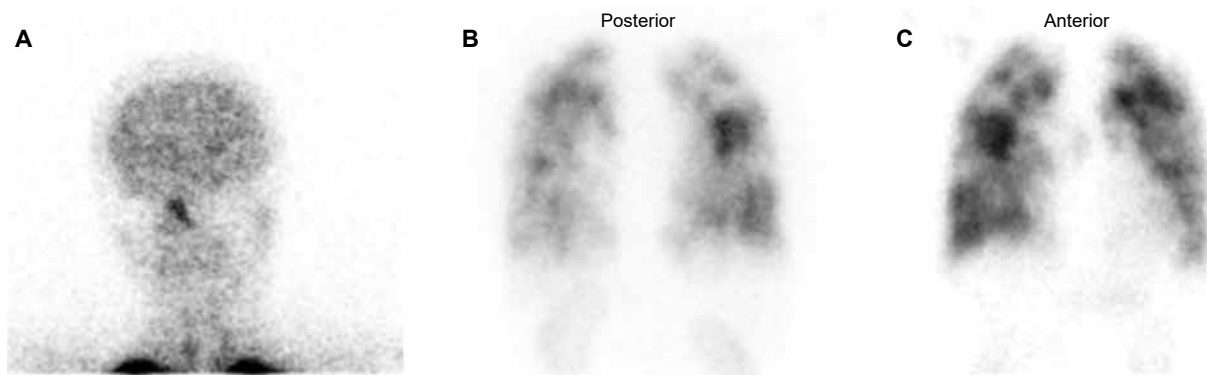


Figura 4. Paneles A, B y C. Gammagrafía en la que observan macroagregados de albúmina en el cerebro y distribución irregular en áreas del parénquima pulmonar.

se han encontrado de forma similar en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria (5), lo cual genera un fenotipo clínico indistinguible de la hipertensión causada por las malformaciones arteriovenosas pulmonares y el estado de circulación hiperdinámico presente en esta entidad (6).

Algunas manifestaciones clínicas ocurren desde la infancia, aproximadamente en el 70% de los casos, y otras se hacen presentes en la edad adulta. La epistaxis es el primer síntoma de la enfermedad, ya que las telangiectasias son el componente inicial. El compromiso gastrointestinal, cerebral, pulmonar y hepático secundario a las malformaciones arteriovenosas se da de manera progresiva con la edad haciéndose más evidente durante la pubertad y en la edad adulta (7, 8).

Ahora se centrará la atención en el compromiso pulmonar de la enfermedad, dado que este no es despreciable. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares se encuentran en el 45% de los casos. Estas se caracterizan por anomalías de los vasos que tienen paredes delgadas y sustituyen a los capilares normales entre la arteria pulmonar y la circulación

venosa, generando estructuras parecidas a sacos bulbosos, que permiten una comunicación directa entre las circulaciones pulmonar y sistémica (9), a través de los cuales el flujo sanguíneo pasa formando un cortocircuito de derecha a izquierda; la sangre que atraviesa esta zona queda sin ser oxigenada y conduce a hipoxemia (10). La hipertensión pulmonar es otra complicación que sucede en el 10% de los pacientes y puede instaurarse por mecanismos como el alto gasto cardíaco debido al cortocircuito de derecha a izquierda, el cual genera una presión alta de oclusión en la arteria pulmonar con resistencia vascular pulmonar normal. La presión y el flujo pulmonar elevados predisponen a la ampliación de las malformaciones arteriovenosas (11).

Los pacientes pueden tener hipertensión portopulmonar debido a la hipertensión portal causada por las malformaciones hepáticas. En estos casos la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar es normal, con resistencia vascular pulmonar incrementada (12).

Debido a los múltiples orígenes de esta condición, el estudio hemodinámico es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la misma (13).

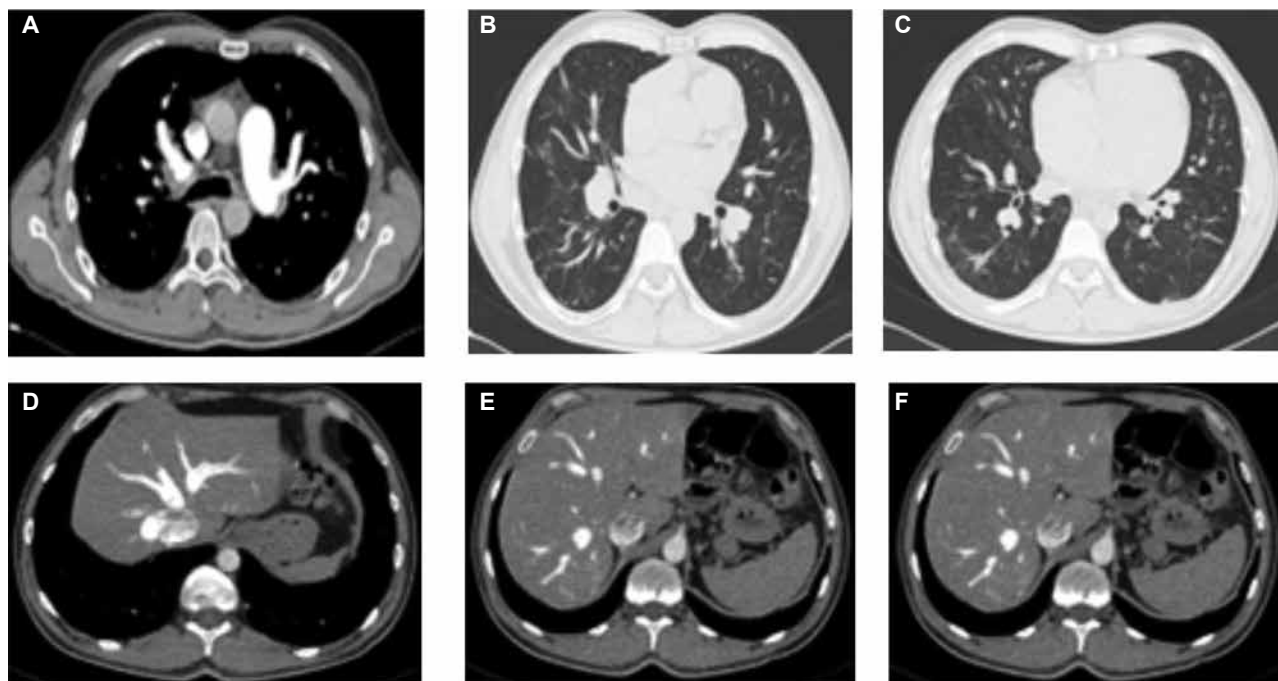


Figura 5. Paneles A, B y C. Resonancia nuclear magnética de tórax con contraste intravenoso, donde se ponen en manifiesto las malformaciones arteriovenosas pulmonares y hepáticas. Paneles D, E y F; se observan malformaciones vasculares hepáticas.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Curaçao para la telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Diagnóstico basado en los criterios del Consenso internacional (criterios diagnósticos Curaçao)
<ul style="list-style-type: none"> - Epistaxis o hemorragia nasal espontánea y recurrente - Telangiectasias en múltiples sitios característicos (labios, cavidad oral, dedos, nariz). - Lesiones viscerales <ul style="list-style-type: none"> Telangiectasias en el tracto gastrointestinal (con o sin sangrado) Malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas, cerebrales, espinales. - Antecedentes familiares: <ul style="list-style-type: none"> Familiar en primer grado con diagnóstico de THH
Los criterios clasifican la enfermedad en:
<ol style="list-style-type: none"> 1. "Definitiva" si se cumplen tres criterios. 2. "Posible o presunta" si se cumplen dos criterios. 3. "Poco probable" si se cumplen menos de dos criterios.

Por otro lado, la coexistencia de hipertensión pulmonar y THH, pueden estar relacionadas con defectos en endoglin, ALK-1 o BMPR2 dado que sus alteraciones se presentan tanto en una condición como en la otra de manera indistinguible (14).

Los síntomas asociados a estas condiciones pueden incluir: disnea, uno de los síntomas principales y que se manifiesta cuando las malformaciones son de gran tamaño, bilaterales o difusas (15): hemoptisis, que va desde leve hasta severa, y empeora en condiciones que aumenten el volumen sanguíneo circulante o el gasto cardíaco, como el embarazo (16); platipnea (aumento de la disnea inducida por la posición vertical y aliviada por el decúbito) y ortodesoxia (una disminución de la saturación de oxihemoglobina al levantarse de la posición supina a la posición vertical). Se cree que la platipnea es el resultado del aumento del flujo sanguíneo a través de las malformaciones arteriovenosas en las porciones inferiores de los pulmones al asumir la posición vertical. Con el fin de realizar un diagnóstico adecuado de esta patología se han descrito los criterios de Curaçao (17) (tabla 1).

Por último se hará referencia a los hallazgos imagenológicos dado que de esta forma se realizó el diagnóstico de la paciente del caso. La mayoría se presenta con radiografías de tórax anormales atribuibles a malformaciones arteriovenosas, cuyas características principales son masas redondas ovaladas

delimitadas, de densidad uniforme y ocasionalmente lobuladas, como las que se reportan en el caso. Por lo general, miden de 1 a 5 cm de diámetro, pero pueden llegar hasta los 9 a 10 cm de diámetro, en cantidad de dos a ocho lesiones, algunas acompañadas de vaso nutricio (18).

En cuanto a la tomografía computarizada es más sensible que la radiografía de tórax para detectar estas alteraciones, ya que puede identificarlas casi en su totalidad, incluso en aquellos que no presentan alteraciones en las radiografías de tórax convencionales (19). A veces se requiere angiografía pulmonar e imágenes con realce a través de medio de contraste para el diagnóstico definitivo, como ocurrió en este caso. La gammagrafía con macroagregados de albúmina en el cerebro y en los riñones indica presencia de cortocircuito de derecha a izquierda (20-21).

Así, mientras que una radiografía de tórax completamente normal hace que el diagnóstico sea menos probable, no se debe excluir la evaluación con tomografía computarizada o angiografía, particularmente en un paciente con otras características comunes a la THH.

Bibliografía

1. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A*. 2006; 140:2155.

2. Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, Abdalla SA, Rowell J, Machado RD. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2003;40:865.
3. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001;345:325.
4. Bertolino P, Deckers M, Lebrin F, Ten Dijke P. Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders. *Chest.* 2005; 128:585S.
5. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudla B. Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol.* 2013;64(5):384-96.
6. Abdalla SA, Gallione CJ, Barst RJ, Horn EM, Knowles JA, Marchuk DA. Primary pulmonary hypertension in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* 2004;23:373.
7. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S, Kobayashi K. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Lancet* 2003; 362:1490.
8. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:860.
9. Van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, Mager JJ. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest.* 2010;138:833.
10. Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J.* 2008;205:531.
11. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev.* 2012;21:223-33.
12. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2002;4:267.
13. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48:73.
14. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010;24:203.
15. Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet.* 1989;32:291.
16. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG.* 2008;115:1108.
17. Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, de Coteau PA. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet.* 2003;116A:324.
18. Elliott CG, Barst RJ, Seeger W, Porres-Aguilar M, Brown LM, Zamanian RT. Worldwide physician education and training in pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest.* 2010;137:85S-94S.
19. Herzer K, Post F, Canbay A, Gerken G. Pulmonary affection in advanced liver disease - hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Med Klin (Munich).* 2010;105(12):916-23.
20. Seto H, Futatsuya R, Kamei T, Kakishita M, Seki M, Yamamoto K, Tanaka H. Pulmonary arteriovenous malformation: radionuclide detection and quantification of right-to-left shunting. *Radiat Med* 1985;3(1):33-7.
21. Ones TI, Dede F, Erdim R, Erdil TY, Inanir S, Yuksel M, Turoglu HT. Quantitative shunt imaging in the evaluation of therapeutic surgery in a patient with pulmonary arteriovenous malformation. *Ann Surg Thorac.* 2008;86(2):649-51.

Endocarditis infecciosa y embolia séptica pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente con VIH/SIDA

Infective endocarditis and pseudomonal septic embolization in a patient with HIV/AIDS

CRISTIAN IVÁN GARCÍA RINCÓN, MD.⁽¹⁾; ALEJANDRA CAÑAS MD.⁽²⁾; SANTIAGO SALAZAR MD.⁽³⁾; RICARDO ARTURO MARTÍNEZ GARCÍA MD.⁽⁴⁾

Resumen

Se describe el caso de un paciente de sexo masculino, de 43 años de edad, con diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, no usuario de drogas intravenosas, quien presentó imágenes pulmonares cavitadas compatibles con embolia séptica en el contexto de endocarditis infecciosa de la válvula pulmonar y bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, con respuestas clínica y ecocardiográfica favorables al manejo con antibioticoterapia. La endocarditis infecciosa derecha es responsable de un 5 a 10% de todos los casos de endocarditis. Aunque puede presentarse en pacientes con marcapaso permanente, catéter venoso central o cardiopatía congénita, esta situación se observa más frecuentemente en adictos a uso de drogas intravenosas. Mientras la válvula tricúspide es el lugar de infección más común, también se puede observar infección de las válvulas pulmonar y de Eustaquio. En el paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la incidencia de endocarditis ha disminuido en la era de la terapia antirretroviral, pero es más frecuente en aquellos con inmunosupresión avanzada y genera mayor morbilidad y mortalidad a un año, además de mayor riesgo de embolización arterial (entre ellas pulmonar). La incidencia de endocarditis infecciosa por *Pseudomonas aeruginosa* se ha estimado en alrededor del 5% en este grupo de pacientes.

Palabras clave: endocarditis infecciosa, embolia séptica pulmonar, virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

We describe the case of a 43-year-old male, diagnosed with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome, not a user of intravenous drugs, who presented with lung cavitation consistent with septic embolization in the context of infective endocarditis of the pulmonary valve and *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with a positive clinical and echocardiographic response to antibiotic therapy. Right-sided infective endocarditis is responsible for 5-10% of all cases of endocarditis. Although it can appear in patients with a permanent pacemaker, central venous catheter, or congenital cardiopathy, this situation is more frequently observed in addicts to intravenous drugs. While the tricuspid valve is the most common site of infection, infection of the pulmonary valve and the Eustachian valve can also be observed. In patients with human immunodeficiency virus infection, the incidence of endocarditis has decreased in the era of antiretroviral therapy; it is more common in patients with advanced immunosuppression, and causes more one-year morbidity and mortality, besides a greater risk of arterial embolization (pulmonary among others). The incidence of Pseudomonal infective endocarditis has been estimated at about 5% in this group of patients.

Keywords: Infective endocarditis, septic pulmonary embolization, human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, *Pseudomonas aeruginosa*.

⁽¹⁾Médico internista. Universidad tecnológica de Pereira. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín-Colombia

⁽²⁾Médica Internista y Neumóloga. Profesora asistente, Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá-Colombia.

⁽³⁾Médico Internista y Cardiólogo. Clínica Comfamiliar Risaralda, Pereira-Colombia.

⁽⁴⁾Médico Internista e Infectólogo. Clínica Comfamiliar Risaralda, Pereira-Colombia. Correspondencia: Cristian Iván García Rincón. Correo electrónico: vesalio21@yahoo.com

Recibido: 28/04/14. Aceptado: 10/06/14.

Introducción

La endocarditis infecciosa derecha, representa un 5 a 10% de todos los casos de endocarditis infecciosa. Aunque puede presentarse en pacientes con marcapasos permanentes, desfibriladores cardiacos implantables, catéteres venosos centrales o cardiopatías congénita, se ha descrito con mayor frecuencia en personas con abuso de drogas intravenosas (ISA, del inglés *intravenous substance abuse*) (1). En el grupo de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es más alta su prevalencia en adictos a drogas intravenosas y en aquellos con mayor inmunosupresión. Mientras la válvula tricúspide es el lugar de infección más común, también se puede observar infección de las válvulas pulmonar y de Eustaquio. Los organismos predominantes son *Staphylococcus aureus* (60-90%) y *Pseudomonas aeruginosa*; otros organismos gramnegativos, hongos, enterococos y estreptococos, así como infecciones polimicrobianas, se reportan menos a menudo (2,3).

La endocarditis infecciosa causada por bacilos gramnegativos no HACEK (*Hemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella Kingella*) es una enfermedad rara y pobremente caracterizada. La literatura que describe este evento consiste principalmente de varias series de casos pequeñas a partir de brotes en las décadas de los setenta y ochenta en personas con ISA en grandes áreas urbanas, como Detroit, Cleveland y San Francisco. Como resultado de lo anterior, la endocarditis infecciosa debida a bacilos gramnegativos no-HACEK había sido considerada casi exclusiva de los pacientes con ISA. Paralelamente, la endocarditis infecciosa por estos gérmenes se reporta ocasionalmente como nosocomial (4,5).

La embolia pulmonar no trombotica se define como la migración a la circulación pulmonar de diferentes tipos celulares (adipocitos, hematopoyéticos, amnióticos, trofoblásticos o tumorales), bacterias, hongos, material extraño o gas. La embolización séptica pulmonar es un problema raro pero bien reconocido en el contexto de endocarditis infecciosa del lado derecho y tromboflebitis séptica de orígenes como las amígdalas, regiones pélvicas, dentales o yugulares y catéteres venosos centrales infectados (6).

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 43 años de edad, con antecedente de VIH, a quien se le diagnosticó endocarditis infecciosa de corazón derecho y embolización séptica pulmonar, con adecuada respuesta al tratamiento médico dirigido por cultivos.

Caso

Paciente de sexo masculino, de 43 años de edad, con antecedentes de infección por VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), diagnosticados varios años atrás, en tratamiento con lamivudina, abacavir, atazanavir, ritonavir, recuento reciente de linfocitos CD4 de 187 y carga viral de 42.319 copias/ml, sin historia de toxicomanía, con larga estancia hospitalaria por cuadro consuntivo y diarrea multifactorial, expuesto a tratamiento empírico para tuberculosis (TB) e infecciones fúngicas, quien durante su hospitalización requirió la implantación de catéteres venosos centrales en varias oportunidades, presentando varios cuadros infecciosos, tratados con antibióticos de amplio espectro.

A su ingreso fue evaluado por el área de infectología, que halló múltiples lesiones cavitadas en radiografía y tomografía computarizada (TC) de tórax previas (figura 1), documentándose, asimismo, bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Tales hallazgos motivaron la sospecha de endocarditis infecciosa, por lo cual se realizó un ecocardiograma transesofágico que mostró vegetación muy móvil y de pedículo estrecho de 12 mm de diámetro mayor, adherida a la superficie ventricular de la válvula pulmonar (figura 1), la cual no representaba anomalía funcional alguna.

Se inició manejo con meropenem a dosis de 2 gramos intravenosos cada 8 horas, según patrón de sensibilidad, terapia que se prolongó durante las siguientes seis semanas, obteniendo durante el período de tratamiento y después de éste, hemocultivos negativos y ecocardiograma transesofágico sin evidencia de vegetaciones.

Discusión

Las primeras publicaciones sobre endocarditis infecciosa datan de 1885, cuando se describió como una entidad de difícil diagnóstico y con una letalidad cercana al 100%. Su presentación clínica es variada

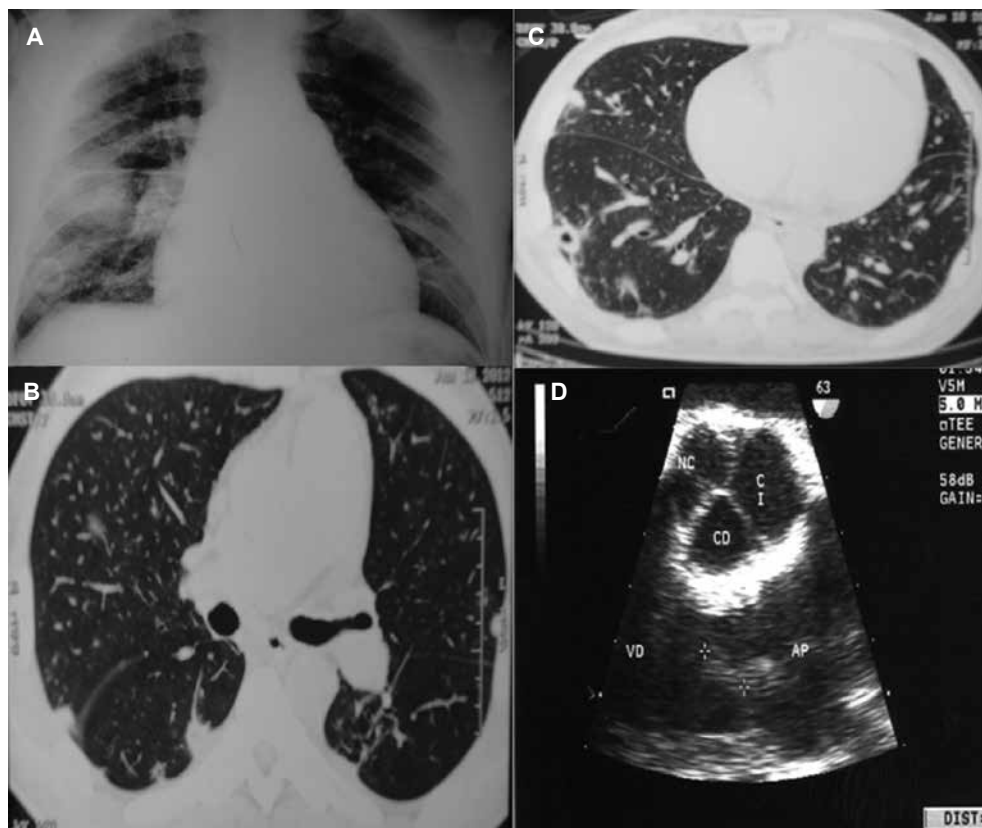


Figura 1. Imágenes de embolia séptica pulmonar. A. Múltiples nódulos a nivel periférico, incluso con cavidad en 1/3 inferior de hemitórax derecho. B. Nódulos periféricos en hemitórax derecho en los cuales se insinúa el signo del vaso nutricional. C. Lesiones cavitadas periféricas en TAC de tórax. D. Imagen de vegetación en ecocardiograma transesofágico.

e inespecífica (7). Entre los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de endocarditis infecciosa, se incluyen ISA, género femenino, válvulas cardiacas protésicas, enfermedad cardiaca estructural o historia de endocarditis infecciosa previa. Algunos estudios han demostrado tasas más altas de endocarditis infecciosa en pacientes con ISA infectados con el VIH que entre aquellos VIH negativos, y una relación inversa entre la ocurrencia de endocarditis infecciosa y el conteo de linfocitos CD4 (4,8).

La introducción de la terapia antirretroviral (TARV) ha reducido la morbilidad, la mortalidad y las hospitalizaciones asociadas con la infección por VIH. Estudios en la era pre-TARV y en la etapa temprana de inicio de la misma, indicaron un aumento del riesgo de endocarditis infecciosa entre aquellos pacientes infectados con VIH, con

mayores tasas de mortalidad en aquellos con inmunosupresión severa (8).

La incidencia de endocarditis infecciosa por gérmenes gramnegativos, permanece baja; sin embargo, la epidemiología y los factores de riesgo están cambiando. En un estudio realizado en 2007, los autores concluyeron que la endocarditis infecciosa debido a organismos gramnegativos no HACEK está mucho más asociada con dispositivos intravasculares implantados que con el uso de drogas intravenosas. Diversas revisiones han demostrado el rol de las infecciones asociadas con el cuidado de la salud en el aumento de la prevalencia de la endocarditis infecciosa por patógenos gramnegativos. Un análisis multicéntrico de 2.761 pacientes con endocarditis infecciosa de un total de 61 hospitales, encontró que los organismos no HACEK son responsables de

menos del 2% de los casos. Entre los pacientes con infecciones no HACEK, 59% tuvieron dispositivos implantables endovasculares y válvulas protésicas, pero sólo 4% fueron ISA. Más de la mitad de los pacientes con infecciones por estos gérmenes requirieron intervención quirúrgica y 24% murieron. En ese mismo estudio, los patógenos más comunes en pacientes con endocarditis infecciosa por bacilos gramnegativos no HACEK, fueron *Escherichia coli* (29%) y *Pseudomonas aeruginosa* (22%) (4,5).

La incidencia de endocarditis infecciosa en pacientes VIH positivos, fue calculada en un 2% en un estudio multicéntrico retrospectivo (Francia, España, Estados Unidos) (2) en 647 pacientes no usuarios de drogas intravenosas. Grinberg y colaboradores comprobaron que los pacientes infectados por el VIH tipo 1, tienen un riesgo cuarenta veces mayor de desarrollar una endocarditis infecciosa en comparación con los no infectados por el retrovirus, hecho que para aquel entonces estaba influenciado notablemente por el uso de drogas intravenosas (9).

En un estudio publicado en 2006, Kelly y colaboradores determinaron la incidencia de endocarditis infecciosa entre 1990-1995, siendo de 20,5 x 1000 personas año, mientras en el periodo comprendido entre 1996-2002 la incidencia calculada fue de 6,6 x 1000 personas año. La mayoría de los casos de endocarditis infecciosa correspondió a afroamericanos (89,7%), hombres (65,5%), con una media de edad de 40 años. Los principales factores de riesgo identificados en los pacientes VIH positivos, fueron: ISA (84,5%), transmisión heterosexual (31%) y homosexualidad (13,8%). La media de CD4 al momento de la endocarditis infecciosa fue de 68 células/mm³, con una media de carga viral de 78.288 copias/ml; 75% de los pacientes tuvieron infección concomitante con virus de la hepatitis C. En el tiempo del diagnóstico, 31% de los pacientes estuvieron en TARV. En un análisis multivariado posterior, los casos fueron más probablemente usuarios de drogas intravenosas, y valores más bajos de CD4 (menos de 50 células/mm³) y mayor carga viral (más de 100.000 copias) (8).

Como conclusiones de éste y otros análisis se considera que la endocarditis infecciosa es un diagnóstico común en pacientes infectados con VIH

(6,6 x 1,000 personas año vs. 1 x 1.000 persona año en la población general). Adicionalmente, en este mismo estudio se indica que la endocarditis infecciosa en un paciente con VIH entraña mayor riesgo de recurrencia y mortalidad a un año (16-44% con el mismo microorganismo- y 52%, respectivamente). A partir de los resultados del estudio en cuestión se lanza la hipótesis que, si bien la TARV no se asocia con disminución del riesgo de bacteriemia, si podría reducir la posibilidad de que un organismo cause endocarditis (8).

La mortalidad global de la endocarditis infecciosa en personas con ISA es de alrededor del 10%; en la serie de Hechtet y colaboradores, que incluyó sólo pacientes con endocarditis infecciosa de localización derecha, fue del 7% y en la serie de pacientes argentinos publicada en 2004 alcanzó el 10,9% (9). La infección por el VIH con inmunodeficiencia grave asociada (recuento de CD4 menor de 200 células/µL), vegetaciones de más de 2 cm y desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria del adulto o de *shock séptico*, son algunos de los factores que ensombrecen el pronóstico de la endocarditis infecciosa en este grupo de pacientes (9). En este caso, pese a un conteo de CD4 menor de 200, la respuesta a la terapia médica instaurada fue satisfactoria.

La endocarditis infecciosa por *Pseudomonas aeruginosa* es una entidad poco frecuente, de difícil diagnóstico y alta mortalidad. Se ha descrito principalmente en personas con ISA, con compromiso de las válvulas tricúspide y pulmonar. Las vegetaciones detectadas por la ecocardiografía comprometen la válvula tricúspide en más del 80% de los casos de acuerdo con las distintas series. No se observa una diferencia significativa en la sensibilidad y especificidad entre el ecocardiograma transesofágico y transtorácico, a diferencia de lo que ocurre en las válvulas mitral y aórtica. El compromiso bilateral es raro (10-12).

Cuando se evalúa un paciente con VIH y se encuentran cavidades a nivel pulmonar dentro de los estudios imaginológicos, es indispensable diferenciar el cuadro entre aquellos de presentación aguda/subaguda y aquellos de presentación crónica. Entre los primeros, adquieren importancia las infecciones por *M. tuberculosis*, *S. aureus*, anaerobios,

legionelosis y *Pseudomonas aeruginosa*. En el último grupo, se destacan: micobacterias, *Nocardia*, hongos y *Rhodococcus equi*. También es importante tener en consideración que las lesiones cavitadas pueden presentarse particularmente en el contexto de embolia séptica e infección por gérmenes gramnegativos, como en el paciente en cuestión, siendo la presencia del característico vaso nutricio en la tomografía de tórax, un hallazgo de importancia capital (13-15).

Las características clínicas de la embolización séptica pulmonar son inespecíficas, y el diagnóstico es retardado. Los cultivos de sangre, la tomografía de tórax y la ecocardiografía son invaluableles en su estudio. Los hallazgos radiográficos típicos incluyen lesiones en parches del espacio aéreo simulando bronconeumonía, múltiples nódulos en forma de cuña o mal definidas, de tamaño variable, localizadas en la periferia y lesiones que abomban la pleura y están localizadas al final de los vasos en la tomografía computarizada (6).

Kwon y colaboradores (6) reportaron recientemente que el tamaño de los nódulos en embolia séptica por grampositivos fue mucho mayor que la observada en gramnegativos, así como fueron más frecuentes las cavidades y el broncograma aéreo, mientras un halo de atenuación en vidrio-esmerilado fue más común en embolia por gramnegativos.

En la endocarditis de cavidades derechas, la densidad de las bacterias en las vegetaciones es menor que en la de las cavidades izquierdas, lo cual aumenta las probabilidades de éxito terapéutico con el tratamiento médico, como sucedió con nuestro paciente. Este tipo de endocarditis presenta una buena respuesta al manejo antibiótico, a diferencia de la endocarditis de cavidades izquierdas con compromiso de las válvulas aórtica y mitral, cuyo tratamiento de elección es el reemplazo valvular, dada la alta tasa de mortalidad descrita con el tratamiento médico (16-18).

En conclusión, podría decirse que la endocarditis infecciosa con compromiso del corazón derecho es una entidad más frecuente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida que en la población general y que,

independientemente del uso o abuso de drogas intravenosas, esta puede ser originada por gérmenes gramnegativos, entre ellos por *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente en aquellos pacientes con estancia hospitalaria prolongada, bacteriemias nosocomiales o portadores de catéteres venosos centrales para su manejo, no siendo rara su asociación con embolia séptica pulmonar. Pese a que existen pocos casos en la literatura, el manejo médico farmacológico parece ser una opción para este grupo de pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Doctor Carlos Ignacio Gómez Roldán, Médico internista e Infectólogo del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín-Colombia.

Bibliografía

1. Taylor J. The Guidelines for management of infective endocarditis reviewed. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2185-6.
2. Miró JM, del Río A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *CardiolClin*. 2003;21(2):167-84.
3. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Catheter CardiovascInterv*. 2008;72(3):E1-12.
4. Reyes MP, Ali A, Mendes RE, Biedenbach DJ. Resurgence of pseudomonas endocarditis in Detroit, 2006-2008. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(5):294-301.
5. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):829-35.
6. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *EurRespir J*. 2009;34(2):452-74.
7. Ordóñez KM, Hernández OA, Cortés JA, López MJ, Alfonso G, Junca A. Endocarditis infecciosa izquierda por *Pseudomonas aeruginosa* tratada médicamente. *Biomédica*. 2010; 30:164-9.

8. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(4):426-32.
9. Corti ME, Palmieri OJ, Villafañe MF, Trione N. Evaluación de 61 episodios de endocarditis infecciosa adictos a drogas intravenosas e infección por el virus de la inmunodeficiencia tipo-1. *Rev Arg Microbiol*. 2004;36:85-7.
10. Venkatesan A, Spalding C, Speedie A, Sinha G, Rumbaugh JA. *Pseudomonas aeruginosa* infective endocarditis presenting as bacterial meningitis. *J Infect*. 2005;51(4):e199-202.
11. Dawson NL, Brumble LM, Pritt BS, Yao JD, Echols JD, Alvarez S. Left-sided *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis in patients without injection drug use. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(4):250-5.
12. Navarrete Navarrete N, Tapia Gómez A, López-Gómez M, López-Ruz MA, Jiménez Alonso J. Endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa*. Presentación de un caso atípico y revisión de la literatura. *An Med Int (Madrid)*. 2007;24(2):99-100.
13. Hull MW, Phillips P, Montaner JS. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. *Chest*. 2008;134(6):1287-98.
14. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. *Chest*. 2008;134(6):1287-98.
15. Allen CM, Al-Jahdali HH, Irion KL, Al Ghanem S, Gouda A, Khan AN. Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. *Ann Thorac Med*. 2010;5(4):201-16.
16. Dodd JD, Souza CA, Müller NL. High-resolution MDCT of pulmonary septic embolism: evaluation of the feeding vessel sign. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(3):623-9.
17. Yasar KK, Pehlivanoglu F, Gursoy S, Sengoz G. Tricuspid endocarditis and septic pulmonary embolism in an intravenous drug user with advanced HIV infection. *Oman Med J*. 2011;26(5):365-7.
18. Tembe AG, Kharbanda P, Dalal JJ, Vaishnav G, Joshi VR. Infective endocarditis--a tale of two cases and the lessons (re)learned. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:319-22.
19. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(3):643-64.

Signo del engrosamiento septal arrosariado

Beaded septum sign

ANA CRISTINA MANZANO, MD.⁽¹⁾, CARLOS ANDRÉS CELIS PRECIADO, MD.⁽²⁾

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

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

Correspondencia: Ana Cristina Manzano, correo electrónico: crispetamanzano@gmail.com

Recibido:16/04/14. Aceptado: 10/06/14.

En su Glosario de Términos de Radiología Torácica, la Sociedad Fleischner lo define como el engrosamiento nodular e irregular de los septos interlobulillares, que recuerda un collar de cuentas (1).

El signo escanográfico fue descrito en 1989 por Ren et al., quienes realizaron tomografía computarizada de alta resolución a 180 especímenes pulmonares preparados mediante un método que permitía correlación radiológico-patológica

uno a uno. De aquellos pulmones, 32 presentaban metástasis y en 19 de ellos se observó el signo, que correspondía a crecimiento directo del tumor en los capilares y linfáticos y en el intersticio septal. No se encontró en ningún caso de edema pulmonar o fibrosis o en pulmón sano (2). Dicho hallazgo, fue confirmado posteriormente (3-4).

El signo también se ha descrito en sarcoidosis (5).

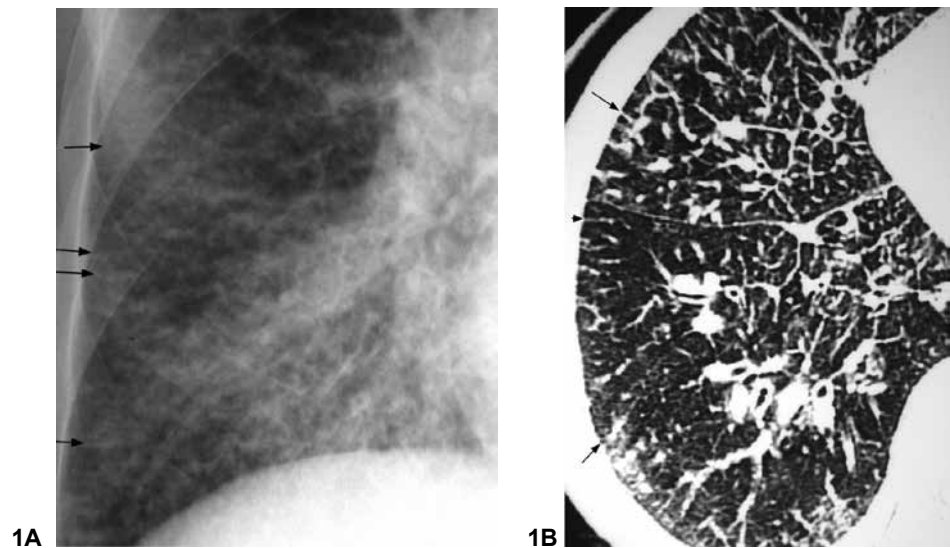


Figura 1A y 1B. Signo del engrosamiento arrosariado. Las flechas señalan el engrosamiento nodular de múltiples septos interlobulillares en la periferia del pulmón derecho, en un paciente con carcinomatosis linfangítica por carcinoma gástrico.

Bibliografía

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697–722.
2. Ren H, Hruban RH, Kuhlman JE, et al. Computed tomography of inflation-fixed lungs: the beaded septum sign of pulmonary metastases. *J Comput Assist Tomogr*. 1989;13:411–6.
3. Paslawski M, Krzyzanowski K, Zlomaniec J. Lymphangitis carcinomatosa in thin section computed tomography. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59:1–5.
4. Stein MG, Mayo J, Muller N, Aberle DR, Webb WR, Gamsu G. Pulmonary lymphangitic spread of carcinoma: appearance on CT scans. *Radiology*. 1987;162:371–5.
5. Murdoch J, Muller NL. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159:473–7.

Enfermedades infecciosas

Neumonía adquirida en la comunidad como una emergencia médica: predictores de deterioro temprano

Infectious diseases. Community-acquired pneumonia as a medical emergency: predictors of early deterioration

JOSÉ ENRIQUE CITA, MD.⁽¹⁾; CARLOS CELIS PRECIADO, MD.⁽²⁾

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

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

Correspondencia: Carlos Celis Preciado, correo electrónico: cacelis.neumo@gmail.com
José Enrique Cita, correo electrónico: j_cita@javeriana.edu.co

Recibido: 14/05/14. Aceptado: 10/06/14.

Referencia

Kolditz M, Ewing SKlapdor B, Schütte H, Winning J, Rupp J, et al. on behalf of the CAPNETZ study group. Community acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax*. 2015;70:551-8.

Pregunta

¿Qué parámetros y escalas predicen necesidad de soportes ventilatorio o vasopresor o muerte dentro de los primeros tres a siete días de hospitalización en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad?

Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva

Cegamiento

Ninguno

Periodo de seguimiento

72 horas, 7 días y 30 días posteriores a la admisión al hospital.

Lugar

14 ciudades tomadas de estudio CAPNETZ, llevado a cabo en Alemania.

Pacientes

173 pacientes mayores de edad que fueron escogidos de una cohorte de 3.427 sujetos de tres hospitales desde 2007 a 2013, con diagnóstico de neumonía realizado mediante presencia de infiltrado en una radiografía de tórax y al menos uno de los siguientes criterios:

1. Historia de fiebre (temperatura mayor a 38,3°C)
2. Tos
3. Esputo purulento
4. Examen físico compatible

Adicionalmente, que tuvieran necesidad de ventilación mecánica o soporte vasopresor o que hubiesen muerto dentro de las 72 horas y los 7 días posteriores a la admisión.

Intervención

Se emplearon los criterios menores de la IDSA/ATS 2007 para neumonía severa como predictores de neumonía adquirida en la comunidad de emergencia; además se propusieron criterios adicionales para establecer dicha predicción.

Resultados

Un 4% (140) de los pacientes admitidos al estudio tuvo criterios para neumonía adquirida en comunidad de emergencia dentro de las 72 horas de ingreso y un 5% (173 en total, 33 adicionales) a los 7 días, con una mortalidad a 30 días de 17 y 27% respectivamente, en comparación con 2% en los pacientes que no cumplían los criterios ($p < 0,001$).

Un 27 y un 37% de los pacientes que recibieron ventilación mecánica o soporte vasopresor dentro de las primeras 72 horas y en los 7 días de admisión, respectivamente, se presentaron sin necesidad de dichos soportes al ingreso. A los 30 días, aquellos que recibieron soporte dentro de los 7 primeros días presentaron mortalidad del 29%, cifra alta comparada con la de los que requirieron soporte al ingreso (8%; $p = 0,002$).

En cuanto a la evaluación de los criterios menores de la IDSA/ATS 2007 para predecir neumonía adquirida en la comunidad de emergencia se encontró que 45 pacientes que llenaron los criterios de inclusión dentro de las primeras 72 horas presentaron al menos uno de los criterios positivos; sin embargo, en estos pacientes no se encontraron tres criterios específicos (leucocitos < 4000 células/mm³, plaquetas < 100.000 /mm³ e hipotermia $< 36^{\circ}\text{C}$), y como predictor independiente propuesto solo se identificó $\text{pH} < 7,5$ como una variable independiente para presentar neumonía adquirida en la comunidad de emergencia (tabla 1).

Los factores de riesgo para neumonía adquirida en la comunidad de emergencia dentro de los primeros siete días de admisión se presentan en la tabla

Tabla 1. Análisis de factores de riesgo para neumonía adquirida en la comunidad de emergencia dentro de las primeras 72 horas.

Características	HR (95% IC)	Valor p
Signos clínicos torácicos para neumonía	2,12 (1,14 a 3,94)	0,017
Antecedente de uso de oxígeno domiciliario	2,86 (1,89 a 4,32)	$< 0,001$
Presión arterial diastólica	0,97 (0,96 a 0,98)	$< 0,001$
Frecuencia respiratoria	1,05 (1,03 a 1,08)	$< 0,001$
Frecuencia cardíaca	1,02 (1,01 a 1,03)	$< 0,001$
Temperatura	0,71 (0,60 a 0,83)	$< 0,001$
Infiltrados multilobares	1,91 (1,35 a 2,70)	$< 0,001$
Alteración del estado de conciencia	2,54 (1,61 a 4,02)	$< 0,001$

Tabla 2. Análisis de factores de riesgo para neumonía adquirida en la comunidad de emergencia dentro de los primeros siete días de admisión.

Características	HR (95% IC)	Valor p
Signos clínicos torácicos para neumonía	2,10 (1,21 a 3,64)	0,008
Antecedente de uso de oxígeno domiciliario	2,59 (1,77 a 3,79)	$< 0,001$
Enfermedad renal crónica	1,57 (1,04 a 2,37)	0,032
Presión arterial diastólica	0,97 (0,96 a 0,99)	$< 0,001$
Frecuencia respiratoria	1,05 (1,03 a 1,08)	$< 0,001$
Frecuencia cardíaca	1,01 (1,01 a 1,02)	$< 0,001$
Temperatura	0,73 (0,63 a 0,84)	$< 0,001$
Infiltrados multilobares	2,06 (1,51 a 2,81)	$< 0,001$
Alteración del estado de conciencia	2,74 (1,82 a 4,13)	$< 0,001$

Tabla 3. Criterios menores ATS/IDSA 2007 sugeridos como parámetros predictivos para el estado de emergencia.

Criterios	Emergencia dentro de las 72 h (n=45)	Valor p
PaO ₂ /FiO ₂ >250	38	0,003
Frecuencia respiratoria >30	16	0,15
Compromiso multilobar	39	0,047
Estado mental alterado	20	<0,001
Hipotensión	38	0,008
Urea >20 mg/dl	62	<0,001
Leucocitos <4000 cel/mm ³	0	0,45
Plaquetas <100.000 cel/mm ³	5	0,18
Hipotermia <36°C	4	0,05
pH <7,35 (adicional)	14	0,001

1 y los criterios menores ATS/IDSA 2007 sugeridos como parámetros predictivos para dicha entidad en la tabla 3.

Conclusión

Los pacientes que cumplen criterios para neumonía adquirida en la comunidad de emergencia son pocos pero presentan un alto riesgo de muerte. Los sujetos que se deterioran dentro de los 3 a 7 días posteriores al ingreso sin una necesidad inmediata de soporte vasopresor o ventilatorio, tienen el peor pronóstico. Los signos vitales y la disfunción de órganos son los factores más importantes a considerar en la evaluación de los pacientes, siendo los criterios menores de IDSA/ATS 2007 los recomendados para dicha evaluación.

Discusión

En el estudio de Kolditz et al. (1-3) se propone un nuevo concepto clínico ya descrito en estudios previos y que ha ganado importancia, el de neumonía adquirida en comunidad de emergencia, definida como la necesidad de ventilación no invasiva o invasiva y/o soporte vasopresor dentro de las 72 horas y al 7º. día del ingreso.

El estudio demuestra que dicho grupo, si bien es un porcentaje pequeño (4%), muestra mayor mortalidad (8 al 29%) y puede ser identificado rápidamente

con cambios de variables fisiológicas, incluidas en los criterios de IDSA/ATS 2007, pudiéndose no tener en cuenta la presencia de hipotermia, leucopenia y trombocitopenia.

La mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad es más elevada de lo que se piensa. Adicionalmente, no son los admitidos a la unidad de cuidado intensivo los que aumentan la mortalidad sino aquellos que se quedan en observación. Por tanto, la definición de neumonía adquirida en la comunidad severa es poco útil para la práctica clínica, y por ello 18 años después de que se presentó al mundo el *pneumonia severity index* –PSI– aún nos encontramos lejos de poder definir este grupo en riesgo (1-3).

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schutte H, Winning J, Rupp J, et al. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax*. 2015;70:551-8.
2. Chalmers JD. Identifying severe community-acquired pneumonia: moving beyond mortality. *Thorax*. 2015;70:515-6.
3. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.