

revista colombiana de neumología

ISSN - 0121 - 5426

TARIFA POSTAL REDUCIDA No.962

VOLUMEN 21 N° 2, JUNIO DE 2009

EDITORIAL

- Reflexiones sobre la Ley 100.....55
Robin Alonso Rada Escobar
- Sensible fallecimiento del doctor Fidel Camacho Durán.....56
Álvaro Morales

ARTÍCULO ORIGINAL

- Análisis de costos en una terapia switch en el tratamiento de la neumonía adquirida en comunidad.....57
Oscar Sáenz Morales; Francisco González Acosta; Rafael Miranda Jiménez; Luis Álvarez Silva; Camilo Manrique Martínez
- Concordancia entre el diagnóstico clínico y un cuestionario basado en síntomas para establecer la posibilidad diagnóstica de EPOC en pacientes colombianos.....69
Rafael Acero Colmenares; Diego Huertas Rosselli; Juan Carlos Castro Muñoz; Jorge Enrique Ospina Aguirre

REVISIÓN DE TEMA

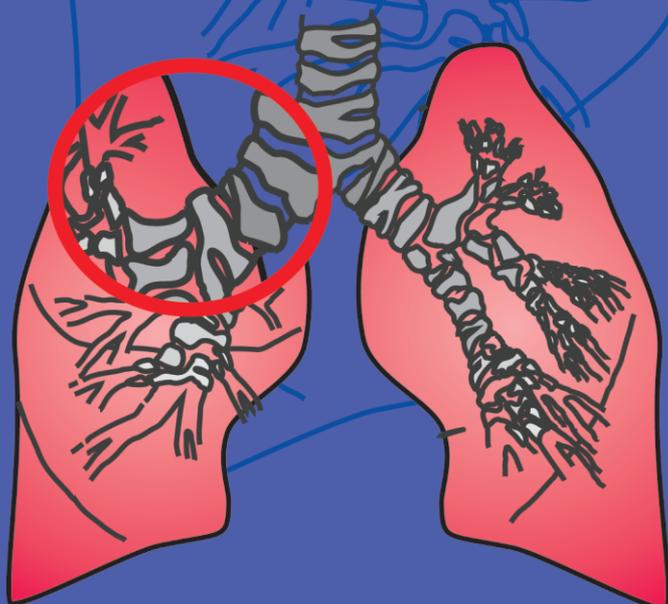
- Biomarcadores en el pronóstico del embolismo pulmonar agudo.....73
James Milton Yurgaky; María del Pilar Londoño; Robin Alonso Rada

REPORTES DE CASOS

- Proteinosis alveolar pulmonar en mujer embarazada tratada con lavado pulmonar total.....78
Iván Baños Álvarez; Gabriel Ibarra Jiménez
- Embolismo pulmonar por silicona. Reporte de caso y revisión de literatura.....84
Juan Carlos Martínez A.; Camilo Manrique; Luis M. Álvarez; Oscar Sáenz; Paulina Ojeda; Nicolás Rocha; Francisco González; Rafael J. Miranda; Andrés F. López

ARTÍCULO PCCU AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS (ACCP)

- Tratamiento de la sarcoidosis.....89
Autor: Marc A. Judson, MD, FCCP; Traducción: Álvaro Morales, MD, FCCP



publicación oficial de la asociación colombiana
de neumología y cirugía de tórax



Iniciamos alianza estratégica octubre 2008

INDICACIONES A LOS AUTORES

1. La **REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA** es el órgano oficial de divulgación de la Sociedad Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax y publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa autorización del Comité Editorial.
 2. La Revista Colombiana de Neumología se acoge a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (Ann Intern Med 1997; 126: 36-47. Rev Colomb Neumol 1998; 10: 34-49).
 3. Los trabajos enviados para publicación deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la Revista. Una vez publicados, los artículos pasan a ser propiedad editorial de la Revista y su reproducción total o parcial, a través de otro medio de divulgación, debe contar con la aprobación de la Dirección de la Revista y dar crédito a la publicación original.
 4. Todo material enviado para publicación se remitirá en original y copia y será acompañado por una carta en la cual conste que el material es inédito y que no se encuentra en revisión para ser publicado en otro medio; en la carta deberá constar también que todos los autores están de acuerdo con la publicación y deberá ir firmada por el autor principal. El (los) autor(es) deben(n) guardar copia de todo el material enviado.
 5. Indique la sección de la Revista en la cual considera que su artículo podría ser incluido. Selecciónela dentro de las siguientes: Editorial, Artículos originales, Revisión de tema, Actualización, Presentación de casos, Temas de actualidad, Notas históricas y culturales, Comunicaciones breves, Notas técnicas, Cartas al Editor, Tribuna de los capítulos o Broncos-copia: imagen y discusión.
 6. El material recibido será sometido a evaluación por el Comité Editorial. Si existen sugerencias de modificación, adición o supresión al fondo de un artículo (métodos, resultados o conclusión), éstas serán comunicadas a los autores, quienes las podrán acoger y enviar nuevamente el material. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar una publicación que no reúna los criterios científicos exigidos por la Revista. Igualmente, la Revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma a los artículos, sin previa comunicación (p.e.: revisión de estilo, posición de tablas y figuras, etc...).
 7. Los trabajos deben ser escritos a máquina, en papel blanco tamaño carta, empleando una sola cara del papel, con tinta negra y a doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4cm. Es deseable la reproducción por computador, la cual debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales. En este caso el material debe ser enviado, además del impreso, en disquete, indicando el programa en que fue trabajado, así como el nombre del archivo.
 8. En el caso de artículos originales, cada componente del trabajo debe iniciarse en una nueva página, de acuerdo con la siguiente secuencia: página del título, resumen, resumen en inglés (summary), palabras claves, texto, agradecimientos, referencias, tablas (cada una en página separada con su título y notas explicativas) y figuras (cada una en página separada con su título y notas explicativas).
 9. En la primera página se incluye el título, los autores y la(s) institución(es) en la cual se realizó el estudio. El título debe ser lo más corto posible y que refleje el contenido del artículo; el nombre de los autores debe ser completo e ir acompañado del cargo más importante de cada uno de ellos. Los nombres de las instituciones deben anotarse completamente, sin olvidar la ciudad sede de ellas. Se debe señalar el nombre y dirección del autor a cargo de la correspondencia.
 10. En la primera página se deben especificar las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, drogas, equipos, etc... provenientes de fuentes diferentes a los mismos autores e instituciones ejecutores del trabajo. Se anotará especialmente en el caso de trabajos auspiciados por la industria privada, si existen o no conflictos de interés.
 11. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: introducción, objetivos, diseño, material y métodos, resultados y conclusiones. Las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse. Los anteriores lineamientos se aplican al resumen en inglés, que se titulará: summary.
 12. El texto debe incluir: introducción, material y métodos, resultados y discusión. La introducción debe ser breve e incluir referencias. En material y métodos debe anotarse: el diseño del trabajo; deben referenciarse los métodos, técnicas o procedimientos previamente descritos; cuando se informen estudios o experimentos en humanos se debe indicar si los procedimientos utilizados siguen las normas del Comité de Ética e Investigaciones de la institución donde se realizaron, de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1975. Los estudios que pretendan comprobar efectividad de una droga o terapia, deberán ser siempre aleatorizados y dobleciegos. Si no cumplen este requisito los autores dejarán constancia de que es un trabajo descriptivo que no permite concluir sobre eficacia. No mencione nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica. No olvide mencionar los métodos de análisis estadístico empleados. Procure hacer los comentarios a los resultados dentro de la discusión y no dentro de los mismos resultados, los cuales deben ser presentados lo más concisamente posible.
 13. Las referencias bibliográficas se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se anotan bajo el título Bibliografía.
- Conservando el rigor científico, es aconsejable incluir en las referencias a autores y publicaciones nacionales. Las principales revistas nacionales tienen una abreviatura sugerida para ser referenciadas. La abreviatura de la Revista Colombiana de Neumología es Rev Colomb Neumol. Las referencias se escribirán de acuerdo con las siguientes indicaciones:
- a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index Medicus; año de publicación; volumen: páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Warner DO, Warner MA, Divertie MB. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 90-94.
 - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Restrepo J. Fundamentos de Medicina. Neumología. 2ª ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1979: 275.
 - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Weinstein L, Swart MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia; WB Saunders, 1974: 457-472.
14. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras; se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de coloración y el aumento utilizados.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas.

El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
 15. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
 16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, summary, introducción, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones.
 17. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 18. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definida en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se deben presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 19. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por la Revista Colombiana de Neumología.
 20. En la Sección: Tribuna de los Capítulos se publicarán artículos breves surgidos de la actividad científica de los diferentes capítulos de la Sociedad Colombiana de Neumología. En el caso de artículos de carácter no científico, su publicación quedará sujeta a la aprobación del Comité Editorial y, si es el caso, de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad.
 21. Para incluir presentaciones en la Sección: Broncoscopia, Imagen y discusión, se deberá enviar un resumen corto del caso presentado, con las fotos respectivas, preferiblemente en diapositiva, y de la mejor calidad posible, y al final una breve discusión centrada en la presentación endoscópica de la entidad en mención.
 22. El título resumido del artículo publicado aparece en las páginas pares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de 5 palabras.
 23. Las ideas, conclusiones, comentarios, etc. expresados por los diferentes autores no representan necesariamente posiciones de la Sociedad Colombiana de Neumología ni de su Revista. Por lo tanto, éstas no asumen responsabilidad alguna por las ideas expuestas por los autores. En caso de opiniones, posiciones, pautas o recomendaciones presentadas oficialmente por la Sociedad Colombiana de Neumología, se explicitará claramente.

revista colombiana de

neumología

VOLUMEN 21 N° 2, JUNIO DE 2009

Cra 16A N° 80 - 74 Oficina 404 Bogotá, D.C. - Colombia
Telefax: (571) 623 18 68 - 623 18 03 E-mail: neumocito70@etb.net.co
www.neumocito.org.co E-mail editor: robinrada1@hotmail.com
Incluida en el Índex Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.
Incluida en SIBRA
Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2007 - 2009

PRESIDENTE
Álvaro Morales
VICEPRESIDENTE
Alejandro Londoño
SECRETARIA
Jacqueline Pavía

TESORERO
Luis Fernando Giraldo
FISCAL
Natalia Londoño

PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL
Fabio Bolívar
PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR
Liliana Fernández
PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE
José Miguel Berdugo
PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE
Bernardo Muñoz
PRESIDENTE CAPÍTULO CENTRAL
Rubén Darío Contreras
**PRESIDENTE XIII CONGRESO NEUMOLOGÍA Y IV
DE CIRUGÍA DE TÓRAX**
Gustavo A. Hincapié

EDITOR

Robin Alonso Rada Escobar

COMITÉ EDITORIAL

Darío Londoño
Gustavo Hincapie
Carlos Celis
Diego Severiche

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTOR

Gustavo Aristizábal D.
Juvenal Baena P.
José Gabriel Bustillo
Andrés Caballero A.
Hugo Caballero D.
Fidel Camacho D.
Agustín Castillo B.
Gustavo Fernández F.
Gustavo Gómez H.

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

COORDINACIÓN EDITORIAL COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



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

Diagramación
Terry Stelle M.

IMPRESIÓN
LITOCAMARGO

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

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

neumología

VOLUMEN 21 N° 2, JUNIO DE 2009

CONTENIDO

EDITORIAL

- Reflexiones sobre la Ley 100 55
Robin Alonso Rada Escobar
- Sensible fallecimiento del doctor Fidel Camacho Durán 56
Álvaro Morales

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Análisis de costos en una terapia switch en el tratamiento de la neumonía adquirida en comunidad 57
Óscar Sáenz Morales; Francisco González Acosta; Rafael Miranda Jiménez; Luis Álvarez Silva; Camilo Manrique Martínez
- Concordancia entre el diagnóstico clínico y un cuestionario basado en síntomas para establecer la posibilidad diagnóstica de EPOC en pacientes colombianos 69
Rafael Acero Colmenares; Diego Huertas Rosselli; Juan Carlos Castro Muñoz; Jorge Enrique Ospina Aguirre

REVISIÓN DE TEMA

- Biomarcadores en el pronóstico del embolismo pulmonar agudo 73
James Milton Yurgaky; María del Pilar Londoño; Robin Alonso Rada

REPORTES DE CASO

- Proteinosis alveolar pulmonar en mujer embarazada tratada con lavado pulmonar total 78
Iván Baños Álvarez; Gabriel Ibarra Jiménez
- Embolismo pulmonar por silicona. Reporte de caso y revisión de literatura 84
Juan Carlos Martínez A.; Camilo Manrique; Luis M. Álvarez; Óscar Sáenz; Paulina Ojeda; Nicolás Rocha; Francisco González; Rafael J. Miranda; Andrés F. López

ARTÍCULO PCCU AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS (ACCP)

- Tratamiento de la sarcoidosis 89
Autor: Marc A. Judson, MD, FCCP; Traducción: Álvaro Morales, MD, FCCP

neumología

VOLUMEN 21 N° 2, JUNIO DE 2009

CONTENTS

EDITORIAL

- Reflections on Colombia's Health System Law (Law 100) 55
Robin Alonso Rada Escobar
- Decease of Doctor Fidel Camacho Durán 56
Álvaro Morales

ORIGINAL ARTICLES

- Cost-effectiveness analysis of a switch therapy for community-acquired pneumonia 57
Óscar Sáenz Morales; Francisco González Acosta; Rafael Miranda Jiménez; Luis Álvarez Silva; Camilo Manrique Martínez
- Concordance between clinical diagnosis and a questionnaire based on symptoms to assess the diagnostic possibility of COPD in Colombian patients 69
Rafael Acero Colmenares; Diego Huertas Rosselli; Juan Carlos Castro Muñoz; Jorge Enrique Ospina Aguirre

TOPICS REVIEW

- Biomarkers in the prognosis of acute pulmonary embolism 73
James Milton Yurgaky; María del Pilar Londoño; Robin Alonso Rada

CASE REPORTS

- Pulmonary alveolar proteinosis in a pregnant woman treated with whole-lung lavage 78
Iván Baños Álvarez; Gabriel Ibarra Jiménez
- Silicone pulmonary embolism. Report of a case and review of the literature 84
Juan Carlos Martínez A., MD.; Camilo Manrique, MD.; Luis M. Álvarez, MD.; Óscar Sáenz, MD.; Paulina Ojeda, MD.; Nicolás Rocha, MD.; Francisco González, MD.; Rafael J. Miranda, MD.; Andrés F. López, MD.

ARTICLE PCCU AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS (ACCP)

- Treatment of sarcoidosis 89
Autor: Marc A. Judson, MD, FCCP, Translation: Álvaro Morales, MD, FCCP

Reflexiones sobre la Ley 100

En las últimas décadas el país ha experimentado un vertiginoso proceso de transformación en la continua búsqueda de la modernización. Modernización que ha tocado aspectos fundamentales como empleo, salud y educación. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos los resultados no han sido satisfactorios.

En lo relacionado a la salud, con la ley 100 de 1993 se intentó tener una política de salud coherente y se estableció una legislación cuyo objetivo fundamental fue ampliar la cobertura basándose en los principios de **eficiencia, universalidad, solidaridad, integralidad, unidad y participación**. Además, se establecieron los fundamentos del servicio público en salud, y se definió que el Sistema General estaría regido por la **equidad, obligatoriedad, protección integral, libre elección, autonomía de instituciones, descentralización administrativa, participación social y calidad**. Visto de esta manera tendríamos un sistema casi perfecto.

No obstante, a lo largo de estos 16 años la ley no ha mostrado ser realmente eficiente, puesto que no se han obtenido los resultados deseados. La explicación estaría dada por diversos factores como:

El manejo de los recursos del sector subsidiado enviados a los municipios para salud puede ser influenciado por factores políticos o de conveniencia gubernamental, más que por situaciones de necesidad institucional verdadera. Los dineros destinados por la nación deberían ser administrados por entidades descentralizadas con una real participación de la comunidad.

Con relación al régimen contributivo, base sobre la cual gravita la ley en lo referente al principio de solidaridad, nos enfrentamos a la ausencia de cultura de aseguramiento del pueblo colombiano. Los trabajadores independientes que no están habituados a cotizar a la seguridad social continúan realizando aportes por debajo de sus ingresos reales. Esto constituye una evasión que impacta en la población del régimen subsidiado y sobre los llamados vinculados, quienes difícilmente accederán al sistema.

Respecto a la cobertura con el advenimiento de la ley 100 sin lugar a dudas ha mejorado. Pasamos de tener una cobertura en el año 1975 de 18 % a cifras por encima de 90% en algunas regiones del país, lo cual no se traduce, necesariamente, en una adecuada calidad de atención de salud.

Otros de los actores importantes del sistema somos los profesionales de la salud que no tuvimos la oportunidad de discutir adecuadamente la ley y sus implicaciones en el ejercicio profesional. Esta legislación se basó en conceptos como costos, eficiencia, calidad, oportunidad, entre otros. Pero hoy vemos que por encima de la eficiencia, la calidad y la oportunidad priman la reducción de costos, costos que las entidades prestadoras de servicios de salud disminuyen con base en la contratación irrespetuosa de profesionales con salarios irrisorios. Igualmente, la atención se ve impactada por la compra de medicamentos de dudosa calidad, consecuencia de la falta de políticas estatales adecuadas para el control de los productos de la industria farmacéutica.

De acuerdo con lo expuesto, considero que el espíritu de la ley es bueno. Realmente lo que se necesita, es la reglamentación de políticas que permitan homogenizar la cobertura en el país y obligar a las EPS y al régimen subsidiado a ofrecer una adecuada atención, manteniendo altos niveles de calidad y satisfacción en el paciente. Porque como dijera García Márquez en uno de sus libros «no hay medicina que cure lo que no cura la felicidad».

Robin Alonso Rada Escobar, MD
Internista Neumólogo
Hospital Militar Central
Bogotá, Colombia

Fidel Camacho Durán, MD., FACS.



SENSIBLE FALLECIMIENTO DEL DOCTOR FIDEL CAMACHO DURÁN, ILUSTRE PROFESOR CIRUJANO DE TÓRAX, EX-PRESIDENTE DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX (1988-1990)

Fidel Camacho Durán, nació el 13 de diciembre de 1939, en la ciudad de El Socorro (Santander del Sur). Obtuvo su grado de bachiller en el Colegio Universitario del Socorro en 1956. Ingresó a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, donde obtuvo su título de Médico Cirujano en 1965; luego de su internado rotatorio en el Hospital San Jorge de Pereira, pasó a efectuar su medicatura rural en los hospitales de Simacota y Chima, así como en el Centro de Salud de Sabana de Torres.

Se especializó en Cirugía General en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, entre 1966 y 1969 y luego hizo su residencia de Cirugía de Tórax en el Hospital Santa Clara de Bogotá de 1970 a 1972. Esto lo complementó en el Jackson Memorial Hospital de Miami, donde fue Fellow de fisiología pulmonar en 1978.

Fue instructor de Cirugía de la Escuela Colombiana de Medicina, 1982-1986; Profesor Asistente de Cirugía de la Escuela Colombiana de Medicina, 1986-1992; Profesor Asociado de Cirugía de la Escuela Colombiana de Medicina-Universidad El Bosque, desde 1992; Director del Programa de Postgrado de Cirugía del Tórax de la Escuela Colombiana de Medicina-Universidad El Bosque, 1990; Instructor Adjunto de Cirugía de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, 1981-1986; Profesor Asistente Adjunto de Cirugía General de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, desde 1986.

Desempeñó los siguientes cargos: Cirujano General, Caja Nacional de Previsión Social, 1972-1975; Especialista Hospitalario (Cirujano), ISS-Clínica San Pedro Claver, 1973-1979; Jefe del Departamento de Cirugía del ISS, Clínica San Pedro Claver, 1970; Médico Especialista (Cirujano), Hospital Santa Clara, 1970-1986; Jefe del Departamento de Cirugía, Hospital Santa Clara, 1976; Jefe de la Sección de la Sección de Cirugía del Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, 1985-1988; Jefe de Atención Médica (Subdirector Científico), Hospital Santa Clara de Bogotá, 1987-1993; Director Médico Asociado, Fundación Santa Fe de Bogotá, 1994-1995; Presidente del Consejo Superior de la Fundación Universitaria Manuela Beltrán, 1990-1998; Jefe del Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá, 1995-2001.

Al momento de su fallecimiento se desempeñaba como Director del Programa de Postgrado de Cirugía del Tórax, Escuela Colombiana de Medicina y Jefe de la Sección de Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá y Magistrado del Tribunal de Ética Médica de Bogotá.

Durante su vida fue distinguido con las condecoraciones: Orden Lorencita Villegas de Santos Fundadora. Liga Antituberculosa Colombiana y de Enfermedades Respiratorias. resolución 029 del 27 de octubre de 1988. Orden del Hospital Santa Clara en la categoría Escudo de Oro, resolución 0688 del 16 de julio de 1990. Distinción de la Gobernación de Cundinamarca, Secretaría de Salud, en recomendación por su aporte al desarrollo de los programas de investigación en Salud Pública en el Departamento de Cundinamarca, en beneficio de la comunidad, 21 de septiembre de 1991. Condecoración Manuela Beltrán en el campo Científico, Alcaldía Mayor del Socorro., decreto 050 del 16 de marzo de 1993.

Pertenecía a ocho sociedades científicas nacionales y extranjeras. Asimismo, publicó cerca de setenta artículos científicos y capítulos de libros de la especialidad. Fue pionero en el país en toracoscopia diagnóstica y cirugía videotoroscópica. Asimismo, tenía la mayor experiencia quirúrgica en cirugía de tráquea.

Álvaro Morales, MD

Neumólogo, Fundación Santa Fe de Bogotá
Presidente, Asociación Colombiana de Neumología
Bogotá, Colombia

Análisis de costos en una terapia switch en el tratamiento de la neumonía adquirida en comunidad

Cost-effectiveness analysis of a switch therapy for community-acquired pneumonia

Oscar Sáenz Morales⁽¹⁾; Francisco Gonzalez Acosta⁽²⁾; Rafael Miranda Jimenez⁽³⁾; Luis Alvarez Silva⁽⁴⁾; Camilo Manrique Martinez⁽⁵⁾

RESUMEN

La neumonía es un proceso infeccioso que resulta de la invasión y crecimiento de microorganismos en el parénquima pulmonar, con caída de las defensas y producción de exudados intra alveolares. El término neumonía adquirida en comunidad (NAC) se refiere a la aparición de la infección en población no hospitalizada. Hay aproximadamente 12 casos por cada 1000 habitantes de NAC al año, en el hemisferio norte, resultado en alrededor de un millón de hospitalizaciones. La duración de la hospitalización es un determinante clave respecto a los costos institucionales. La decisión respecto a la hospitalización debería ser basada en la estabilidad y condición clínica del paciente, riesgo de muerte y complicaciones, la presencia o ausencia de comorbilidad, y las características psicosociales. El paso de terapia intravenosa a oral (terapia switch) debe ser iniciado precozmente. En este estudio el tratamiento combinado con beta lactámico más macrólido por tres días y posterior terapia switch con macrólido oral por cinco días, demostró disminución global de costos.

Palabras clave: Neumonía adquirida en comunidad. Terapia switch, macrolidos, costos, gérmenes atípicos.

ABSTRACT

Pneumonia is an infectious process resulting from invasion and overgrowth of microorganisms in lung parenchyma, which causes breakdown of defenses and intraalveolar exudates. The term community-acquired pneumonia (CAP) refers to lung infection which appears outside the hospital setting. In the northern hemisphere there are approximately 12 cases of CAP per 1000 inhabitants per year, which account for about one million hospitalizations. The length of the hospital stay is one of the key determinants of institutional costs. The decision to hospitalize should be based on the patient's stability and clinical condition, as well as the risk of death and complications, the presence or absence of comorbidities, and the psychosocial characteristics. Switch therapy (intravenous to oral) must be initiated early. This study showed that combined treatment with intravenously administrated beta-lactam plus macrolide for three days, switched to an oral macrolide for five days, reduced global costs.

Key words: community-acquired pneumonia, switch therapy, macrolides, costs, atypical germs.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(2): 57-68.

(1) Internista Neumólogo. Cordinador servicio urgencias hospital santa clara. Cordinador servicio medicina interna saludcoop EPS, docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. oasm15@yahoo.com

(2) Farmacólogo. Bioeticista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. farmacologia@yahoo.com

(3) Médico Epidemiólogo. Servicio de urgencias Hospital Santa Clara. Cordinador triage. rafaelmirandaj@gmail.com

(4) Médico Internista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. UCI Saludcoop EPS. Docente facultad de Medicina universidad el Bosque. luismisilin@yahoo.es

(5) Médico Internista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. camiloandresmanrique@gmail.com

Correspondencia: Dr. Oscar Sáenz, Correo electrónico: oasma15@yahoo.com

Recibido: Julio 3 de 2009. Aceptado: Agosto 12 de 2009.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad se define como aquella que afecta a personas que conviven en la comunidad y no han sido hospitalizadas en los últimos siete días, o bien la que se presenta en un paciente en las primeras 48 horas de su ingreso en un centro hospitalario. Su atención consume importantes recursos sanitarios, tanto en el medio hospitalario, como en el extra-hospitalario (1)

La neumonía sigue siendo uno de los principales problemas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En el hemisferio norte la neumonía adquirida en la comunidad afecta a 12 de cada 1000 personas por año, especialmente en los extremos de la vida, y en periodo invernal. El grupo de 60-70 años presenta una prevalencia de 1%-2%, aumentando a 5% en el grupo de 71-85 años. En Colombia, desafortunadamente, no conocemos cuál es la incidencia real, pero podemos presumir que conserva una proporción similar (2).

El microorganismo más frecuentemente aislado es el *Streptococcus pneumoniae* (60%-70%) y aunque su prevalencia es variable en las diferentes series siempre es la más alta. De acuerdo al Consenso Nacional de Neumología, el germen causante de la NAC en las mejores condiciones sólo es inidentificable en 40% a 60% de las veces y de manera cotidiana puede llegar a ser menor, más aún cuando hasta 39% de la etiología de la NAC es mixta, siendo en Colombia hasta de 26% lo cual dificulta su aislamiento (3).

En los Estados Unidos, los costos de hospitalizar a un individuo con NAC aumentan por un factor de 15, comparado con el individuo manejado ambulatoriamente y su tiempo de hospitalización varía entre cuatro y nueve días (4).

Los factores que determinan la selección del antibiótico son su disponibilidad para uso en gran escala, el nivel de tolerancia, el grado de resistencia

bacteriana, los estudios etiológicos locales y los ensayos terapéuticos previos, ya que la mayoría de las veces su uso se basa en una indicación empírica que ha resultado efectiva.

Debido a que la evidencia internacional muestra que el costo del tratamiento de NAC es muy sensible a modificaciones en las respectivas guías de manejo, es pertinente evaluar el impacto económico de implementar una guía de manejo estándar para NAC en el Hospital Santa Clara, con miras a racionalizar costos.

MARCO DE REFERENCIA

Definición, diagnóstico y clasificación

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un proceso inflamatorio infeccioso agudo del parénquima pulmonar que se adquiere en el ambiente extrahospitalario (1).

El diagnóstico de NAC debe considerarse en cualquier paciente con sintomatología respiratoria (tos, expectoración, disnea) y que, además, presente fiebre y hallazgos anormales a la auscultación. Se debe tener especial cuidado en los pacientes de edad avanzada o inmunocomprometidos, en quienes la neumonía puede presentarse sin sintomatología respiratoria (Tabla 1) (2).

La evaluación del paciente con sospecha clínica de neumonía debe incluir la realización de una historia clínica completa y de estudios paraclínicos tales como Rx de tórax y cuadro hemático.

Los pacientes con diagnóstico de NAC pueden clasificarse en cuatro grupos, dependiendo de si el manejo es ambulatorio o intrahospitalario, la presencia de enfermedad cardiopulmonar concomitante, la presencia de factores modificadores del curso de la enfermedad. De este modo, la Asociación Americana del Tórax define los grupos así (5).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de neumonía.

1. Clínico	a) Síntomas de infección respiratoria aguda:
	- Fiebre o hipotermia
	- Escalofrío
	- Tos con o sin expectoración
2. Radiográfico	- Dolor torácico
	- Disnea
	b) Signos de consolidación o estertores
	Infiltrado alveolar (consolidación) o infiltrados intersticiales

Tomado de: Neumonía adquirida en la comunidad Guías de Diagnóstico y Tratamiento (2).

I. Pacientes ambulatorios sin historia de enfermedad cardiopulmonar y sin factores modificadores.

II. Pacientes ambulatorios con enfermedad cardiopulmonar (insuficiencia cardíaca congestiva, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y/o con factores modificadores.

III. Pacientes hospitalizados que no requieren Unidad de Cuidado Intensivo (UCI). Este grupo se subdivide en dos categorías:

a. Pacientes con enfermedad cardiopulmonar y/o factores modificadores.

b. Pacientes sin enfermedad cardiopulmonar y sin factores modificadores.

IV. Pacientes admitidos en UCI.

a. Sin factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*.

b. Con factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*.

La Asociación Colombiana de Infectología clasifica la neumonía de acuerdo a la severidad en tres grupos (Tabla 2) (2).

Tratamiento

De acuerdo al Consenso Nacional de Neumología, el germen causante de la NAC se puede identificar en 40% a 60% de las veces y de manera cotidiana puede llegar a ser menor, más aún cuando hasta 39% de la etiología de la NAC es mixta. En Colombia, al rededor de 26% de las neumonías es de etiología mixta.6

Los gérmenes atípicos han sido identificados y descritos como causa de NAC en el país, aunque su frecuencia real se desconoce, pero pueden presentarse en una proporción importante de pacientes (2).

El tratamiento de la NAC se inicia de manera empírica, teniendo en cuenta el posible agente etiológico en cada uno de los grupos establecidos. Los agentes etiológicos que más se asocian con NAC típica son el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, otros estreptococos, gramnegativos; con la NAC atípica se relacionan el *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydia pneumoniae* y los virus. La distribución por frecuencia de los agentes relacionados con NAC en Colombia se listan a continuación (Tabla 3) (6-9).

Tabla 2. Clasificación operativa de la severidad de la NAC

Grupo I Leve (tratamiento ambulatorio)	IA: Sin factores de riesgo IB: Con factores de riesgo
Grupo II Moderada (tratamiento intrahospitalario)	IIA: Sin factores de riesgo IIB: Con factores de riesgo
Grupo III Severa (tratamiento en UCI)	IIIA: Sin riesgo de <i>Pseudomonas spp</i> IIIB: Con riesgo de <i>Pseudomonas spp</i>

Tomado de: Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (2).

Tabla 3. Gérmenes frecuentes en NAC en Colombia.

Germen causante	Porcentaje			
	Morales (44)	Chaparro (32)	Giraldo (45)	Robledo (46)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,8	49	18	30,3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	i	i	i	9,2
Virus	i	i	i	i
<i>Haemophilus influenzae</i>	8,4	6	9,6	3,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,4	9	11	2,6
Otros estreptococos	14,8	9	6,7	3,8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	0	1,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	5	0	0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	0	0	2,6
Mixtas	0	0	0	26,2*
No identificado	48	16	34	31,5

Germen no investigado. * M. pneumoniae presente en 10,7% de éstas.

La ATS recomienda, en sus guías, que todos los pacientes deben recibir tratamiento para infecciones atípicas con un macrólido (o tetraciclina) en pacientes ambulatorios, o un macrólido intravenoso en pacientes hospitalizados sin factores de riesgo para estreptococo penicilina resistente, infección por gram-negativos o broncoaspiración. En pacientes con factores de riesgo, pero que no están en UCI se recomienda iniciar con una combinación de B-lactámico + macrólido o con una fluoroquinolona antineumococo sola. La ATS también recomienda que todo paciente hospitalizado debe recibir la primera dosis antibiótica dentro de las primeras 8 horas de haber llegado al hospital (5).

Varios estudios clínicos han evaluado la eficacia y seguridad de claritromicina comparada con azitromicina en las dosis y regímenes aprobados para NAC, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tablas 4 y 5) (10,11).

En este análisis, la mayoría de pacientes tiene una respuesta adecuada al manejo antibiótico endovenoso dentro de las primeras 72 horas de tratamiento. A partir de ese momento, se debe realizar el cambio hacia medicación oral (terapia switch), cumpliendo los siguientes criterios: 1. Ausencia de fiebre por más de 8 horas; 2. Leucocitos con tendencia a normalizarse, y 3. Tolerancia a la vía oral (2).

Macrólidos

Los macrólidos están indicados en las infecciones del tracto respiratorio superior (faringitis estreptocócica, sinusitis y otitis) e inferior (neumonía de adquisición extrahospitalaria y exacerbaciones de la neumopatía crónica obstructiva) y las de piel y tejido celular subcutáneo. Estos medicamentos han demostrado una eficacia similar y comparable a la observada con betalactámicos.

Las características farmacocinéticas más favorables, en especial la posología cada 12 h o incluso en dosis única diaria durante 3 a 5 días, asociadas a una mayor eficacia frente a *H. influenzae*, hacen a los nuevos macrólidos uno de los agentes terapéuticos de elección en muchos de estos procesos infecciosos, aprovechando sus propiedades inmunomoduladoras. (1,2).

La actividad de los macrólidos frente a *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* es variable en función del área geográfica. En Europa se han documentado cifras elevadas de resistencia en estas especies (12).

Con referencia a los macrólidos (claritromicina), la resistencia global del neumococo, tanto para adultos como para niños (1994-2003), es inferior a 6%. Cuando se escogen los aislamientos recuperados de neumonía en poblaciones pediátricas, los datos no cambian; sin embargo, en los adultos, en 2001, la resistencia a macrólidos se incrementó a 13%, en 2002 bajó a 6% y en 2003 todos los aislamientos son sensibles a estos antibióticos (2, 11, 12).

En otros países la resistencia a eritromicina estudiada en 1.054 cepas de *S. pyogenes* mostró un incremento de 0,7% en 1985 a 3,9% en 1992. En los últimos años, se han comprobado cifras de resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos que superan 10% en muchas áreas geográficas de países europeos en tanto que el Consenso Nacional de Neumología, realizado en Colombia, no muestra que la haya (2).

La azitromicina y la claritromicina, los macrólidos de reciente introducción mejor estudiados, son absorbidas por el tracto gastrointestinal mejor que la eritromicina, ofreciendo una biodisponibilidad de 37% y de 55%, respectivamente. La azitromicina se debe administrar en ayunas o al cabo de 2 h de la ingesta, mientras que la claritromicina no ve alterada su absorción digestiva por la presencia de alimentos (12).

Tabla 4. Tasas de remisión por patógeno para claritromicina y azitromicina, 14 a 21 días pos-tratamiento.

Organismo	Claritromicina Tasa de erradicación		Aziitromicina Tasa de erradicación	
	Porcentaje	Número (n/N)*	Porcentaje	Número (n/N)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92,6	25/27	89,5	17/19
<i>Moraxella catarrhalis</i>	60	3/5	100	8/8
<i>Haemophilus influenzae</i>	88,5	23/26	93,3	14/15
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	95,2	20/21	96,2	25/26
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	93,5	29/31	90,5	19/21

*Número (n/N) indica los pacientes curados/el total de pacientes.

Tabla 5. Tratamiento de primera elección (2).

Ambulatorio		Hospitalizado en piso		Cuidados intensivos	
Sin factores de riesgo	Factores de riesgo	Sin factores de riesgo	Factores de riesgo	Sin factores de riesgo	Factores de riesgo
Grupo IA	Grupo IB	Grupo IIA	Grupo IIB	Grupo IIIA	Grupo IIIB
Macrólidos** o ketólidos***	Cefuroxima o ampicilina/sulbactam o amoxicilina/clavulanato	Macrólido EV o penicilina EV	Cefalosporina de tercera generación + macrólido EV	Cefalosporina e tercera generación + macrólido EV	Ceftazidima o cefepime o piperacilina
Alternativa: Doxiciclina o Fluroquinolona antineumococo (FQAN)*	+ Macrólido Alternativa FQAN	o ampicilina EV Alternativa FQAN	Alternativa FQAN	Alternativa FQAN	tazobactam + amikacina o tobramicina + macrólido o FQAN + ciprofloxacina

*Moxifloxacina, levofloxacina

** Eritromicina, claritromicina, azitromicina

*** Telitromicina, rokitromicina

La claritromicina alcanza concentraciones plasmáticas algo superiores a la azitromicina y similares a la eritromicina, aunque su vida media de alrededor de 4 h permite su dosificación cada 12 h.

Las guías estadounidenses recomiendan como terapia de primera elección para los casos leves, el uso de macrólidos de espectro extendido, como claritromicina, pues estos agentes brindan eficacia contra muchos de los neumococos resistentes, *Streptococcus pneumoniae* sensibles, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*), por lo cual se tendría cobertura para los gérmenes que se sospechan en los principales grupos de neumonía I,II,III por ATS (5,13).

Si hay buena respuesta al tratamiento (disminución de tos y expectoración, descenso de la temperatura, mejoría del estado general), después de los 3 primeros días, se aconseja, en la mayor parte de los casos, proseguir el tratamiento por vía oral.

Ampicilina sulbactam

La ampicilina más el inhibidor de beta lactamasas -sulbactam-, amplia el espectro a gérmenes productores de beta lactamasas resistentes a ampicilina; esta combinación tiene efectividad contra gérmenes comunes productores de beta lactamasas, mas no contra gérmenes atípicos, que sí son cubiertos por macrólidos (13,14).

En Colombia, se ha logrado, desde la década de los noventa, establecer resistencia a penicilina hasta de 27%, con referencia a los macrólidos se ha logrado

establecer en series ser menor a 6% en el 2002 y para el 2003 no presentar ningún tipo de resistencia (Consenso Nacional de Neumología). Aunque, últimamente, han aumentado las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los macrólidos, ello no se ha observado en nuestro medio, por lo cual se podría considerar una opción en sospecha de estreptococo resistente (2,15).

OBJETIVOS

Objetivo general

Realizar un análisis de costos que compare los efectos del tratamiento conjugado en NAC con Claritromicina + Ampicilina Sulbactam comparada con la monoterapia con Ampicilina Sulbactam.

Objetivos específicos

- Comparar la eficacia clínica de los protocolos de manejo para neumonía adquirida en comunidad utilizados durante los años de 2006 y 2007 en el Hospital Santa Clara.

- Estimar los costos médicos directos asociados de cada una de las alternativas terapéuticas.

MATERIALES Y METODOS

Diseño

Se realizó un análisis de minimización de costos, en el cual se compararon los protocolos de manejo de Neumonía Adquirida en Comunidad usados en el

Hospital Santa Clara, durante el año 2006 y 2007. Las características generales del diseño fueron: análisis de tipo retrospectivo en el que compararon base de datos obtenidas de las historias clínicas, y se realizó un modelo, mediante un árbol de toma de decisiones.

Población de estudio

Pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias del Hospital Santa Clara durante el año 2006 y 2007, con diagnóstico clínico y radiológico de Neumonía Adquirida en Comunidad.

Se excluyeron del estudio pacientes en quienes por razones clínicas (ej., hipersensibilidad a macrólido o betalactámicos) recibieron manejo diferente al de los protocolos, quienes a su ingreso fueron trasladados a UCI o fallecidos en las primeras horas.

Intervenciones

Se evaluaron las estrategias contempladas en los protocolos de manejo de NAC 2006 y 2007 del Hospital Santa Clara:

1) Ampicilina Sulbactam: 1,5 g I.V C/ 6 horas por 7 días, año 2006.

2) Claritromicina: 500 mg I.V C/12 h por tres días + Ampicilina Sulbactam 1,5 g I.V C/ 6 horas por tres días seguido de Claritromicina 500 mg V.O cada 12 por 5 días, año 2007.

Desenlace de interés

Para el presente análisis se tomó como medida de efectividad la resolución clínica del cuadro neumónico, dado por disminución de tos y expectoración, descenso de la temperatura, mejoría del estado general, modulación de SIRS, y el egreso de la institución. Se definió fracaso cuando se agravaron los síntomas y fue necesario iniciar otro tratamiento alternativo, traslado a UCI o en caso de muerte.

Tipo de evaluación

Puesto que no se encontraron diferencias entre el desenlace de interés de los grupos, el tipo de análisis utilizado fue de minimización de costo.

Perspectiva considerada y horizonte temporal

Se consideró como perspectiva principal la de la entidad prestadora del servicio de salud, teniendo en cuenta los costos directos producidos por estancia, laboratorio clínico y tratamiento; y un horizonte temporal ajustado a la duración del tratamiento para evaluar la eficacia en 28 días.

Fuentes de datos y estimaciones

Estimación de la efectividad y de los costos

Para la estimación de la efectividad se realizó una búsqueda de la literatura de ensayos clínicos y metanálisis, que compararan la administración de monoterapia con Ampicilina Sulbactam frente al manejo combinado con Ampicilina Sulbactam y Claritromicina para el tratamiento intrahospitalario de la NAC, sin encontrar resultados.

Considerando que ambas alternativas terapéuticas contemplan el tratamiento con Ampicilina Sulbactam, la efectividad para alcanzar la resolución del cuadro neumónico se consideró no diferencial independientemente del manejo utilizado.

Adicionalmente se hizo una revisión retrospectiva de la base de datos del Hospital Santa Clara de 2006 y 2007 para obtener datos del efecto de estas estrategias terapéuticas, en cuanto a la reducción de la estancia hospitalaria.

Para la estimación del consumo de recursos, con cada una de las estrategias terapéuticas, se tomó el protocolo de manejo 2006 del Hospital Santa Clara, donde todos los pacientes eran manejados con Ampicilina Sulbactam, y se comparó con el protocolo implementado en 2007 que combina la Ampicilina Sulbactam con la Claritromicina.

Se asignaron consumos representativos de manejo clínico para cada evento caracterizado en el árbol. Posteriormente, se asignaron valores monetarios a cada consumo representativo, teniendo en cuenta los costos de manejo local desde la perspectiva del tercer pagador (aseguradoras). Todos los valores monetarios se expresaron en pesos colombianos.

Costos

Los costos de adquisición de los medicamentos fueron referidos por una institución de tercer nivel en Bogotá. Los costos asociados a la administración del medicamento y los costos derivados de la hospitalización y atención de la neumonía se consideraron como no diferenciales y se tomaron como referencia los costos de hospitalización de un hospital de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá (Tablas 6 y 7).

ANÁLISIS DE DECISIONES

Se construyó un árbol de decisiones donde se caracterizó el curso clínico de la NAC para cada uno de las alternativas de manejo clínico en consideración, se modelaron las respectivas probabilidades de ocurrencia, los consumos representativos de medicamentos y

Tabla 6. Costos hospitalización.

Recurso	Costo/día
Habitación	\$ 119,400
Laboratorio clínico	\$ 26,383
Laboratorio pulmonar	\$ 11,208
Imagenología	\$ 11,566
Terapia respiratoria	\$ 42,600
Oxígeno	\$ 33,366
Total día	\$ 244,523

Tabla 7. Costo medicamentos.

Antibiótico	Costo unidad	Costo día
Claritromicina oral	\$10,000	
Claritromicina IV	\$36,444	\$72,888
Ampicilina Sulbactam	\$16,000	\$64,000

procedimientos en cada rama del árbol, y, finalmente, de los costos de atención. Los costos se estimaron desde la perspectiva del pagador (Figura 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue llevado a cabo en el programa SPSS® versión 15.0., donde se realizó el cálculo para las variables cuantitativas expresados en promedios, DE y las cualitativas en porcentajes. Se procedió a un análisis de comparación de medias utilizando la prueba *t student* a dos colas (para las cuantitativas) y χ^2 (para las cualitativas); con un 95% de intervalo de confianza (IC). La p fue considerada estadísticamente significativa cuando toma un valor de $< 0,05$.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra (n) = 310 pacientes, 203 casos diagnosticados de NAC que fueron manejados con el protocolo del año 2006 y 107 casos diagnosticados en 2007 a los cuales se les aplicó el protocolo de su respectivo año. 13 casos fueron excluidos del protocolo de 2006 por empeoramiento del cuadro y uno por fallecimiento. Se evaluaron 4 variables (edad, sexo, días estancia y protocolo asignado) para el análisis estadístico.

La duración de la estancia hospitalaria se encontró que el promedio para el año 2006 fue de 5,7 días (DE=3,3). Durante el año 2007 el promedio de estancia hospitalaria fue 3,38 días (DE=3,1).

La diferencia en el promedio de estancia hospitalaria no fue estadísticamente significativa entre grupos. De la misma manera, no se encontraron diferencias significativas al comparar las otras dos variables según el año (Tabla 8).

La no significancia en el valor de p se interpretó como una no diferencia entre las medias, por lo que se asumió que ambos grupos fueran comparables.

Análisis económico

El costo total de un paciente tratado con monoterapia fue de \$ 1,761,666 pesos, mientras que con terapia conjugada \$ 1,251,028 pesos, (20% y 35% del valor corresponde a la terapia antimicrobiana respectivamente), esto significa que por cada paciente tratado con terapia conjugada existirá un ahorro de 510,638 pesos.

En la tabla 9 se presenta el consumo de recursos en cada estrategia terapéutica, y se evidencia que al no haber diferencias en el promedio de estancia hospitalaria, el manejo con terapia combinada utilizada en el protocolo del año 2007 resulta más económico que el manejo con monoterapia.

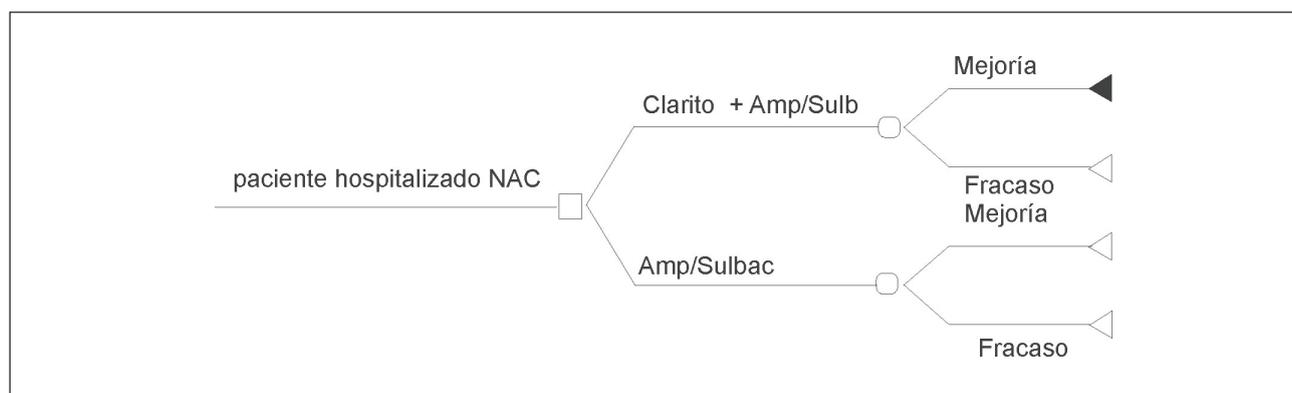
**Figura 1.** Arbol de decisiones.

Tabla 8. Característica de la población y análisis estadístico.

Variable	2006 n= 203	2007 n= 107	p*	IC
EDAD (años)			0,296	-10,454 – 3,196
media	50,15	54,39		
DesvStandard	21,75	19,88		
Rango	17-90	21-90		
SEXO	n, %		0,680	
Masculino	107, (52)	61, (57)		
Femenino	96, (48)	46, (43)		
Días Estancia			0,202	-0,337 – 1,581
Media	5,71	3,28		
DesvStandard	3,23	3,109		

*el valor de p para la comparación entre edad y días estancia con el año del protocolo utilizo la prueba t student; mientras que el Ji2 comparo el sexo con el protocolo asignado.

Tabla 9. Costo minimización: manejo combinado (ampicilina sulbactam + claritromicina) vs. monoterapia (ampicilina sulbactam).

	Manejo Combinado	Monoterapia A/S
Hospitalización	244,523	244,523
Claritromicina	72,888	
Ampicilina Sulbactam	64,000	64,000
Subtotal /día	381,411	308,523
Días hospitalización (media)	3,28	5,71
Total costo Hospitalización*	1,251,028	1,761,666

DISCUSIÓN

Por qué macrólidos

La actividad de los macrólidos frente a *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* es variable en función del área geográfica y, así, en Europa se han comunicado cifras elevadas de resistencia en estas especies. En otros países la resistencia a eritromicina en 1.054 cepas estudiadas de *S. pyogenes* se incremento de 0,7% en 1985 a 3,9% en 1992. De igual modo, en los últimos años se han comprobado unas cifras de resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos que superan 10% en muchas áreas geográficas de países europeos, en tanto que el Consenso Nacional de Neumología no muestra que la haya (2,18).

En Colombia se ha logrado, desde la década de los noventa, establecer resistencia a penicilina hasta de 27%, con referencia a los macrólidos se ha logrado es-

tablecer en series ser menor a 6% en el 2002, y para el 2003 no presentar ningún tipo de resistencia (consenso nacional de neumología) 2. Aunque últimamente han aumento las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los macrólidos, ello no se ha observado en nuestro medio, por lo cual se podría considerar una opción en sospecha de Streptococo resistencia. Además, la situación en Colombia muestran que el germen más frecuente es el *S.pneumoniae*, además los gérmenes atípicos si han sido identificados en nuestro país aunque su frecuencia se desconoce, pero pueden presentarse en una proporción importante de pacientes y no se puede decir que no los hay hasta que se hagan suficientes estudios sistemáticos con paraclínicos destinados para el aislamiento de los mismos, donde confirmen su ausencia, la etiología mixta debe considerarse y se debe contemplar la presencia de *Mycoplasma*; el aislamiento de *Legionella* en el país se consideró había sido adquirido fuera del país y hasta el momento no se ha documentado en forma autóctona (2).

La **monoterapia** hospitalaria con claritromicina puede indicarse en pacientes jóvenes (menores de 40 años) con neumonías leves, sin compromiso pleural y con bajo riesgo de que el agente causal sea un bacilo gram negativo, que no tengan riesgo de infección por *S. pneumoniae* resistente (de acuerdo a la resistencia regional en cada sitio puede considerarse elección), enfermedad cardiovascular de base o aspiración, o si la sospecha etiológica es alta para «gérmenes atípicos». Las guías norteamericanas recomiendan como terapia de primera elección para los casos leves el uso de macrólidos de espectro extendido, como claritromicina, pues estos agentes brindan eficacia contra muchos de los neumococos resistentes, *Streptococcus pneumoniae* sensibles, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*) por lo cual se tendría cobertura para los gérmenes que se sospechan en los principales grupos de neumonía I,II,III por ATS (13).

Si hay buena respuesta al tratamiento (disminución de tos y expectoración, descenso de la temperatura, mejoría del estado general), después de los 3 primeros días se aconseja, en la mayor parte de los casos, proseguir el tratamiento por vía oral (19).

Mecanismo anti-inflamatorio

Numerosos estudios han proporcionado interesantes hipótesis para tratar de explicar el efecto inmunomodulador que exhiben los macrólidos en diversas condiciones respiratorias; probablemente no existe un único mecanismo ya que estas drogas actúan a lo largo de toda la cascada inflamatoria in vitro e in vivo (20).

Modulación de la cascada inflamatoria. Los macrólidos inhiben la producción y secreción de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNFA) tanto en modelos in vitro como en muestras de sangre y lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con PBD.

Se cree que este efecto se produce por la inhibición del factor nuclear kappa B (NF-Kb), una proteína esencial para la transcripción de genes que codifican moléculas pro-inflamatorias como IL-8, la cual es liberada como respuesta a los lipopolisacáridos, complejos inmunes y otras citocinas. La IL-8 es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y otros mediadores inflamatorios. En general, los macrólidos inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible disminuyendo la formación de anión superóxido y de radicales libres, lo que puede tener algún rol en condiciones pulmonares crónicas con predominio del componente oxidativo como la FQ (21).

Efecto en los neutrófilos. Diversos estudios han mostrado una disminución de la migración y actividad quimiotáctica de los neutrófilos luego de la exposición con macrólidos, ya que inhiben la formación de citocinas, leucotrieno B4 y otras macromoléculas necesarias para la adhesión de estas células, como las ICAM. En modelos *in vitro*, la eritromicina incrementa los niveles de AMPc en neutrófilos a manera dosis-dependiente, lo cual acelera los fenómenos de apoptosis celular, con una marcada reducción del número de neutrófilos en el esputo (22).

Los neutrófilos mediadores esenciales en la inflamación se han visto involucrados en una serie de reacciones moleculares como blancos esenciales en las patologías de inflamación crónica de las vías aéreas, estos son la fuente primaria de IL-8, citocina implicada en la adhesión de neutrófilos y en la hiperreactividad bronquial de las vías aéreas; no sólo las citocinas son liberadas por parte de los neutrófilos reclutados en la vía aérea, estos también liberan enzimas tipo proteasas y aniones superóxido, dentro de las proteasas las más importantes son elastasa y la proteinasa 3 las cuales estimulan la degranulación de las glándulas submucosas.

Hay divergencia en cuanto al efecto de los macrólidos sobre la migración de neutrófilos ya que diversos estudios tanto *in vivo* como *in vitro* han mostrado diferencias importantes en sus conclusiones sobre la actividad de estos antibióticos sobre moléculas de adhesión. Kawasaki y colaboradores demostraron que el uso de Roxitromicina en pacientes con hiperreactividad bronquial disminuir de manera importante la expresión de ICAM 1 moléculas de adhesión neutrofilicas, atenuando de esta manera la respuesta inflamatoria.

Estudios *in vivo* en cerdos mostraron la atenuación de la respuesta inductora de los neutrófilos en base a la estimulación por parte de LPS (lipopolisacáridos) de *E coli*, posterior a ello se trataron con claritromicina evidenciando una gran disminución en el conteo de neutrófilos tomados a diferente horas posterior al tratamiento, sin embargo estos cambios no se evidenciaron con el tratamiento con amoxicilina.

Otra manera que se ha visto implicada en la regulación de la respuesta inflamatoria por parte de los macrólidos, se ha descrito a nivel de la regulación de factores nucleares de transcripción como blancos desencadenantes de las reacciones inflamatorias. Esta acción se ha visto involucrada sobre la inhibición del factor nuclear KB (NF-Kb) por parte de la claritromicina en una relación directamente proporcional a sus concentraciones plasmáticas (6-8).

Es ya conocido el potencial benéfico y devastante que puede generar el óxido nítrico a nivel del epitelio

pulmonar por las reacciones de peroxidación que puede sufrir el mismo hasta el metabolito peroxinitrito perjudicial para la célula, los estudios han demostrado la inhibición por parte de los macrólidos de la enzima ONSi (óxido nítrico sintetasa inducible) la cual es la principal encargada de generar toda la respuesta inflamatoria a nivel de células pulmonares a diferencia de estudios realizados con cefalosporinas y amoxicilina, los cuales no logran una inhibición adecuada de la enzima anteriormente mencionada (23-25).

El biofilm. La colonización permanente por *P. aeruginosa* (mucoide y no mucoide) ocurre en casi el 70% de los pacientes con PBD y alrededor de 80% de los pacientes con FQ en algún momento de la enfermedad. Esta colonización reduce la supervivencia de los pacientes a medida que se incrementa el número de polimorfonucleares y proteasa en el esputo y, por consiguiente, se incrementa el daño pulmonar. Los macrólidos modifican la virulencia de la *P. aeruginosa*, disminuyendo la liberación de elastasa, proteasa, fosfolipasa y exotoxinas. La *P. aeruginosa* mucoide produce alginato, formando un biofilm que hace difícil la erradicación de esta bacteria; se comporta como un antígeno que induce una reacción antígeno-anticuerpo específica en la superficie de la vía aérea. Recientemente se ha reportado la producción de alginato en otras formas de *P. aeruginosa*. La azitromicina disminuye los complejos inmunes séricos, la inflamación secundaria y la adherencia de la *P. aeruginosa* al epitelio respiratorio de la vía aérea.

Algunos estudios randomizados y controlados en pacientes con fibrosis quística (FQ), demostraron que el tratamiento diario con azitromicina por al menos 3 meses, disminuye el número de exacerbaciones respiratorias sin alterar significativamente la flora respiratoria. Este efecto es más evidente en los pacientes infectados por *P. aeruginosa*. Las dosis empleadas son inferiores a la concentración inhibitoria mínima contra este germen, lo cual hace suponer que el efecto antibacteriano no es el responsable y sugiere la presencia de algún otro mecanismo. Un estudio que comparó, *in vitro*, la combinación ciprofloxacina y azitromicina vs ciprofloxacino demostró que la terapia combinada incrementó la erradicación de *P. aeruginosa*, sugiriendo una mayor penetración de la quinolona al biofilm, probablemente favorecida por la acción del macrólido (26).

Aspectos del moco. Los macrólidos inhiben la expresión de genes productores de mucina de las células del epitelio bronquial, disminuyendo por lo tanto, la producción de moco por las células caliciformes. En los pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa*, los macrólidos disminuyen hasta un 80% la viscosidad

del moco comparado con placebo, probablemente relacionado con la disminución en la producción de alginato. Rubin y colaboradores, compararon la secreción de mucus en pacientes sanos vs. rinitis purulenta; después de 2 semanas de terapia con claritromicina, se observó una disminución de la secreción del mucus en ambos grupos pero en el grupo con rinitis purulenta, disminuyó también la viscosidad.

Este mecanismo con efecto benéfico de la claritromicina que se ha evidenciado en la disminución de producción de moco y a su vez en la consistencia del esputo en pacientes con panbronquiolitis difusa, bronquitis crónica o bronquiectasias. En un estudio realizado por Tagaya el tratamiento con claritromicina a bajas dosis (200 mg) dos veces al día, comparado con amoxicilina 500 mg cada 12 horas y con cefaclor 250 mg dos veces al día mostró una evidencia a favor de claritromicina en pacientes con bronquitis crónica y bronquiectasias (27).

Broncoconstricción. Los macrólidos disminuyen la expresión de endotelina-1, un potente vasoconstrictor y broncoconstrictor natural. Un estudio *in vitro* demostró que la administración de eritromicina inhibe la contracción de las células musculares lisas del epitelio bronquial humano en respuesta al estímulo eléctrico. Esta acción la ejercería probablemente al inhibir la respuesta colinérgica, ya que la administración de acetilcolina bloquea este efecto biológico.

La función antimicrobiana de los macrólidos viene acompañada de una variedad de efectos a nivel de mediación de respuesta inflamatoria e inmunomoduladora, todo esto en el contexto de ser reguladores de factores de transcripción nucleares, ser moduladores de la expresión de genes de mediadores inflamatorios y a nivel blanco específicos a nivel celular.

Son diversos los estudios y diferentes las patologías estudiadas para evidenciar el beneficio de los macrólidos, entre ellos la claritromicina, como mediador de la respuesta inflamatoria y atenuador de la respuesta inmunomoduladora a nivel celular, sin embargo aunque no existe en la actualidad un nivel de evidencia claro sobre un uso con fines diferentes a su actividad antimicrobiana, los estudios son convincentes en cuanto a sus propiedades en ciertas patologías como la panbronquiolitis difusa, sinusitis

bacteriana crónica, asma, bronquitis crónica y en algunos casos de exacerbaciones de EPOC; sin embargo faltarían más estudios de controlados y aleatorizados con un tamaño de muestra mayor para concluir un nivel de evidencia definitivo para su uso como mediador antiinflamatorio e inmunomodulador.

Los estudios en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), han mostrado diversos resultados y diferencias con respecto al uso de claritromicina y las variables medidas en los estudios.

Benerjee y colaboradores no encontraron diferencias en las variables medidas posterior al tratamiento con claritromicina por 3 meses, dos veces al día, en pacientes con EPOC moderado a severo. Las principales variables tomadas fueron inflamación de la vía aérea, colonización bacteriana, función pulmonar medida por espirometría, tolerancia al ejercicio (28).

Hallazgos diferentes se encontraron en el estudio desarrollado por Nixon y colaboradores, donde utilizando las mismas dosis de claritromicina pero con duración de dos semanas y en pacientes con exacerbación aguda de EPOC, sí encontraron diferencias significativas en la espirometría pre y post tratamiento en 25 pacientes estudiados (29).

La mayor parte del beneficio de este tipo de medicamentos se ha notado en otro tipo de enfermedades como la panbronquiolitis difusa. De etiología desconocida y de alta incidencia en Japón, los diversos estudios realizados demostraron un incremento importante en la tasa de supervivencia a los 10 años en pacientes tratados con macrólidos, pasando de una tasa de supervivencia de 26% a los 5 años a una total de 94% a los 10 años con el tratamiento, además de documentarse una evidente mejoría en la calidad de vida de los pacientes al disminuirse la cantidad de exacerbaciones atribuido a cambios en la colonización bacteriana, además de un efecto antiinflamatorio. Estos efectos parecen estar relacionados con la disminución de citocinas inflamatorias en el lavado bronco alveolar de estos pacientes, así como una notable disminución del conteo total de neutrófilos en estos pacientes (29,30).

Bronquiectasias. Un estudio doble ciego que evaluó a 21 adultos con bronquiectasias no asociadas a FQ, demostró que el uso de macrólidos a dosis bajas por 8 semanas produjo un incremento del VEF1 y CVF ~15%, y una disminución del volumen de esputo en 24 horas, pero no existió un paralelismo en la mejoría de gérmenes en el esputo, recuento de leucocitos, IL-1 alfa, IL-8, TNFA o leucotrieno B4. En niños, sólo hay un estudio reportado que no encontró diferencias en las pruebas de función pulmonar en el seguimiento de pacientes tratados con macrólidos por 12 semanas, en donde se observó una disminución de la hiperreactividad bronquial (HRB) y mejoramiento en la viscosidad del moco en el grupo tratado. Estos estudios no excluyen el potencial efecto antibacteriano de estos antibióticos, aunque las dosis subterapéuticas sugieren un mecanismo alternativo. Muchos de los estudios que incluyen sujetos con FQ colonizados por

P. aeruginosa tienen bronquiectasias, por lo que es difícil independizar el responsable de uno de los dos componentes inflamatorios. Existen razones válidas para ensayar algún esquema a dosis bajas por períodos largos en aquellos sujetos con capacidad de realizar pruebas de función pulmonar, que permita monitorizar la respuesta y establecer un seguimiento, o en su defecto, aquellos que fracasan a terapias convencionales. Algunos consensos europeos, recomiendan ensayar DNasa nebulizada por dos meses, en los pacientes que fracasan a un ensayo con macrólidos (30-33).

Como conclusiones podemos ver que al comparar ambos protocolos de manejo, se logró evidenciar que ambas terapéuticas tuvieron una eficacia similar, caracterizada por la resolución de cuadro neumónico. Como se pudo observar, existe diferencia en costos al comparar ambos protocolos, lo que se ve reflejado no solamente en la optimización del gasto institucional si es aplicado masivamente, sino en la disminución de las complicaciones asociadas a la hospitalización, y a la reducción de costos indirectos como, por ejemplo, los relacionados con el ausentismo laboral por la enfermedad y su hospitalización.

Aunque la evidencia es escasa, algunos autores recomiendan mantener la antibiótico terapia IV en la NAC durante 7 días como promedio óptimo. Sin embargo, consideremos que la hospitalización breve con posterior terapia switch tendría impacto farmacoeconómico y social.

Un acortamiento del tratamiento antibiótico intrahospitalario probablemente no va a comprometer la evolución del paciente y sí va a permitir agilizar el proceso de alta hospitalaria y reducir costes asistenciales.

En fin, por todo lo anteriormente descrito, la excelente farmacocinética que manejan, su actividad microbiológica y su seguridad conocida convierte a los macrólidos en una óptima terapia de infecciones en el medio ambulatorio, pacientes con inmunodepresión, ciertas infecciones oportunistas, además de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requirieron hospitalización en salas generales o en combinación con otros antibióticos para UCI de acuerdo a todos los soportes dados por los diferentes consensos revisados.

REFERENCIAS

1. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1642-50
2. Comité Nacional de Neumonía Adquirida en la Comunidad. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en comunidad en adultos. *Rev Colomb Neumol* 2003; 15/ supl 3): S1 – S42

3. Robledo J, Sierra P, Bedoya F, Londoño A, Porras A, Lujan M, Correa N, et al. Neuomina adquirida en la comunidad en adultos: Un estudio etiológico prospectivo con énfasis en el diagnóstico. *Rev Colomb Neumol* 2003; 15: 7-14.
4. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
5. ATS Borrad Directors. Guideline For Management of Adults with Community accquired Pneumonie. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54
6. Robledo J, Sierra P, Bedoya F, Londoño A, Porras A, Lujan M, Correa N, Mejia G, Realte T y Trujillo H. Neuomina adquirida en la comunidad en adultos: Un estudio etiológico prospectivo con énfasis en el diagnóstico. *Rev Colomb Neumol* 2003; 15: 7-14.
7. Morales GA, Rodriguez MM, Cepeda O, Contreras RD, Neumonía adquirida en la comunidad. Descripción del perfil de 81 casos hospitalizados durante un periodo de 19 meses en un hospital general de Bogotá. *Rev Colomb Neumol* 1997; 9 (A): 228.
8. Chaparro C, Ortega H, Torres CA, Giraldo H. Neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Colomb Neumol* 1989; 1: 19-24
9. Giraldo H, Dueñas R. Neumonias en la clínica Shaio de Bogotá. *Rev Colomb Neumol* 1997; 1993 5: 171.
10. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1008-11.
11. Mundy LM, Oldach D, Awaerter PG et al. Implications for macrolide treatment in community acquired pneumonia. The Hopkins CAP Team. *Chest* 1998; 113: 1201 -6.
12. Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, et al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 630-1.
13. IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults • *CID* 2007;44 (Suppl 2) S27.
14. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community- acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.
15. Metlay JP. Antibacterial drug resistance: implications for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:777-90.
16. Quenzer RW, Pettit KG, Arnold RJ, Kaniecki DJ. Pharmacoeconomic analysis of selected antibiotics in lower respiratory tract infection. *Am J Manag Care* 1997; 3: 1027-36.
17. BMJ, doi:10.1136/bmj.38993.560984.BE (published 7 November 2006).
18. Skerrett S. (1999). Diagnostic testing for community acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 20:531-48.
19. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 163. pp 1730-1754, March 9, 2001.
20. Rubin B, Henke M: Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004; 125: 70-8. Saiman L: The use of macrolide antibiotic in patients with FQ. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 515-23.
21. Labro Mt. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (suppke): 37-46.
22. Kawasaki S, Takizawa H, Takayuky o, et al. Roxithromycin inhibits cytokine production by and neutrophil attachment to human bronchial epithelial cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1499-1502
23. Tamaoki J, Takeyama K, Yamawaki I, et al. Lipopolysaccharide induced goblet cell hypersecretion in the guinea pig trachea: inhibition by macrolides. *Am J Physiol* 1997; 272: L15 – L 19
24. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al. Clarithromycin inhibits NF – kB activation in human peripheral blood mononuclear cells and pulmonary epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2001; 45: 44-47.
25. Tamaoki J, Kondo M, Kohri K, et al Macrolide antibiotics Project against immune complex induced lung injury in rats: role of nitric oxide from alveolar macrophages. *J Immunol* 1999; 163: 2909-2915
26. Bragonzi A, Worlitzsch D, Pier GB, et al: Nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* Expresses Alginate in the Lungs of Patients with Cystic Fibrosis and in a Mouse Model. *J Infect Dis* 2005; 192: 410-9
27. Tagaya E, Tamaoki J, Kondo M, et al. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest* 2002; 122: 213-218.
28. Banerjee D, Hussain S, Khair O, et al. The effects of oral clarithromycin on airway inflammation in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : a double blind randomized controlled estudy . *Eur Respir J* 2001; 18: 338s.
29. Nixon LS, Boorman J, Papagiannis AJ, et al. The effect of the length of antibiotic treatment on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease abstract. www.abstracts-online.com/abstracts/ATSALL. Accessed January 12 2004.
30. Ratjen F, Paul K, van Koningsbruggen S, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W: DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 1-4
31. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am j Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1829 – 19832.
32. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliteras complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005; 25: 490-3.
33. Saiman L. The use of macrolide antibiotic in patients with FQ. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 515-23.

Concordancia entre el diagnóstico clínico y un cuestionario basado en síntomas para establecer la posibilidad diagnóstica de EPOC en pacientes colombianos

Concordance between clinical diagnosis and a questionnaire based on symptoms to assess the diagnostic possibility of COPD in colombian patients

Rafael Acero Colmenares⁽¹⁾; Diego Huertas Rosselli⁽²⁾; Juan Carlos Castro Muñoz⁽³⁾; Jorge Enrique Ospina Aguirre⁽⁴⁾

RESUMEN

Introducción: los cuestionarios basados en síntomas pueden ser de utilidad para el rastreo de pacientes con EPOC en la población general o como herramienta para el diagnóstico diferencial, facilitando el inicio temprano de la terapia en aquellos lugares donde no se encuentra disponible la espirometría.

Metodología: en un estudio piloto 105 médicos especialistas y generales colombianos aplicaron un cuestionario de 8 preguntas a 778 de sus pacientes a quienes previamente les habían hecho el diagnóstico de EPOC. No se tuvo en cuenta si los pacientes recibían o no terapia farmacológica para el tratamiento de la EPOC en el momento de contestar el cuestionario.

Resultados: los puntajes obtenidos permitieron clasificar a los pacientes en una de tres categorías de riesgo: 1. Bajo riesgo (117 pacientes) 2. Riesgo moderado (125 pacientes) y 3. Alto riesgo (536 pacientes). El puntaje promedio alcanzado por los pacientes fue de 22,5 (DE: 5,57). Estos resultados sugieren que la sensibilidad del instrumento es de 68,9% y que 31,1% de los pacientes no fue detectado por el cuestionario como enfermo de EPOC. Todos los cuestionarios fueron diligenciados correctamente sin requerir de condiciones diferentes a la de una consulta médica habitual.

Conclusiones: el cuestionario empleado en el presente estudio mostró una escasa correlación diagnóstica frente el criterio clínico del médico tratante, se requiere la utilización de la espirometría como estándar de oro para establecer el diagnóstico de EPOC y así poder evaluar todas las propiedades diagnósticas de este cuestionario o de sus modificaciones. El uso de cuestionarios diagnósticos breves, en el marco de una consulta médica habitual, resulta logísticamente posible y no requiere de recursos ni tiempo adicional.

Palabras clave: EPOC, diagnóstico, correlación, detección, cuestionario.

ABSTRACT

Introduction: Questionnaires based on symptoms can be useful for screening patients with COPD within the general population, or as a tool for differential diagnosis that can facilitate early initiation of therapy in places where spirometry is not available.

Methodology: In a pilot study, 105 Colombian specialized physicians and general practitioners applied an 8-question questionnaire to 778 of their patients, who had been previously diagnosed with COPD. It was not taken into consideration whether the patients were or were not receiving drug therapy for COPD at the moment of answering the questionnaire.

(1) Médico especialista en Medicina Interna y Neumología. Jefe de neumología, Fundación Santafé de Bogotá. Bogotá, Colombia.

(2) Médico, especialista en Pediatría y Neumología. Departamento Médico, Boehringer Ingelheim. Bogotá, Colombia.

(3) Médico, especialista en Farmacología. Departamento Médico, Boehringer Ingelheim. Bogotá, Colombia.

(4) Médico, Magíster en Farmacología. Investigador asociado, AHA Colombia. Bogotá, Colombia.

Institución del investigador principal: Fundación Santafé de Bogotá. Patrocinador: Boehringer Ingelheim S.A., Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Jorge Enrique Ospina Aguirre, Teléfono: (57-1) 4153709 - 8013013 Celular: 312-4787532, Cra. 55 No. 45 A -13. Bogotá D.C., Colombia. Correo electrónico: jorge.ospina@ahacolombia.com

Recibido: Agosto 12 de 2009. Aceptado: Septiembre 4 de 2009.

Results: The scores allowed classification of the patients into three risk categories: 1. Low risk (117 patients); 2. Moderate risk (125 patients); and 3. High risk (536 patients). The average score was 22,5 (SD: 5,57). These results suggest that the instrument's sensitivity is 68,9%, and that the questionnaire did not detect 31,1% of the patients as having COPD. All questionnaires were correctly filled out, and no conditions besides those of an ordinary medical consultation were required.

Conclusions: The questionnaire assessed in this study showed scarce diagnostic correlation with the clinical expertise of the attending physician. In order to assess all the diagnostic properties of this questionnaire or of its modifications, spirometry is required as the golden standard for the diagnosis of COPD. The use of brief diagnostic questionnaires within the frame of ordinary medical consultation is logistically possible and does not demand additional resources or time.

Keywords: COPD, diagnosis, correlation, detection, questionnaire.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(2): 69-72.

INTRODUCCIÓN

Los cuestionarios basados en síntomas pueden ser de utilidad para el rastreo de pacientes con EPOC en la población general y para establecer el diagnóstico diferencial de la EPOC en una población de pacientes con síntomas respiratorios (1-3).

La correcta identificación de pacientes con EPOC a través de métodos de diagnóstico poco costosos y ampliamente disponibles es altamente relevante, en especial en un contexto de recursos limitados donde la espirometría no está ampliamente disponible (4-6) y donde muchas veces el diagnóstico se establece de manera subjetiva por parte del médico tratante, sin criterios diagnósticos estandarizados (7). En este escenario la utilización de un cuestionario validado permitiría reducir esta variabilidad diagnóstica inadecuada.

Una identificación precoz y costo-efectiva de pacientes con EPOC puede facilitar la instauración del tratamiento en etapas más tempranas de la enfermedad, mejorando así la calidad de vida de esta población y eventualmente evitando el incremento en el uso de recursos por la progresión a etapas más avanzadas.

A pesar de la utilidad demostrada de diversos cuestionarios a nivel internacional, no contamos aún con experiencias en nuestro país que nos permitan evaluar cómo se desempeñan estos cuestionarios en la práctica clínica colombiana, es por ello que se diseñó este estudio para evaluar la sensibilidad y el desempeño en la práctica clínica habitual de un cuestionario de diagnóstico de EPOC basado en síntomas en pacientes colombianos con diagnóstico clínico, previamente establecido de EPOC.

El cuestionario evalúa síntomas (presencia de sibilancias y flemas), variables clínicas (IMC, tabaquismo y alergias) y variables demográficas (edad) que han

demostrado en estudios previos excelentes propiedades diagnósticas (1,2,8).

Este proyecto constituye un estudio piloto para futuros estudios donde se evaluarán no sólo sensibilidad, si no todas las características operativas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, likelihood ratios y área ROC) del cuestionario al incorporar pacientes sanos y con otros diagnósticos diferentes a la EPOC.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio piloto de tipo observacional y corte transversal, donde se administró en una única visita el cuestionario a una población de pacientes colombianos con diagnóstico previo de EPOC, para luego correlacionar sus resultados y conocer así su sensibilidad y utilidad diagnóstica. El escenario del estudio es la consulta habitual de médicos generales y especialistas (medicina interna y/o neumología) en varias ciudades de Colombia.

Pacientes

Se incluyó una muestra no probabilística de 778 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC según el criterio y las herramientas diagnósticas de cada médico tratante. Fueron excluidos pacientes con diagnóstico dudoso de EPOC según el criterio del médico tratante y pacientes con EPOC más otras patologías respiratorias. A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento para el ingreso al estudio.

A su ingreso al estudio a todos los pacientes se les administró el cuestionario diagnóstico de EPOC y al final se realizó la suma de los puntajes obtenidos en cada ítem para conocer el riesgo que según el cuestionario tenían de padecer la enfermedad.

Médicos participantes

Participaron 105 médicos entre generales y especialistas en medicina interna y neumología de las principales ciudades del país.

Cuestionario

El cuestionario que se administró a los pacientes consta de ocho preguntas con dos o más posibles respuestas, según las cuales se asignó un puntaje de riesgo que varía entre 0 y 38 puntos (Tabla 1). La interpretación se realiza de la siguiente manera: de 0-16,5 puntos, riesgo bajo; de 16,6 a 19,5 puntos, riesgo moderado y de 19,6 hasta 38 puntos riesgo alto.

RESULTADOS

Se recolectaron 778 cuestionarios provenientes de igual número de pacientes atendidos por los 105 médicos participantes en las principales ciudades colombianas. El puntaje promedio obtenido por los pacientes

participantes fue de 22,5 con una desviación estándar (DE) de 5,57 puntos.

De los 778 pacientes participantes (todos con diagnóstico clínico de EPOC) solamente 536 fueron calificados por el cuestionario como de alto riesgo de padecer EPOC, de lo cual se infiere una sensibilidad de 68,9%. Se obtuvieron 242 resultados falsamente negativos (117 pacientes con riesgo bajo y 125 con riesgo moderado de padecer EPOC).

Todos los cuestionarios fueron diligenciados de forma correcta sin requerir tiempo o condiciones especiales diferentes a los de una consulta médica tradicional.

DISCUSIÓN

Debido a las limitaciones propias del diseño de este estudio piloto como la utilización de un estándar diferente al estándar de oro (espirometría), no es posible establecer el verdadero valor diagnóstico del cuestio-

Tabla 1. Cuestionario de riesgo empleado en el estudio.

Pregunta	Respuesta	Puntaje
1. ¿Cuántos años tiene su paciente?	40-49 años	0
	50-59 años	4
	60-69 años	8
	70 o más	10
2. Consumo de tabaco		
	A. Divida por 20 la cantidad de cigarrillos que fumaba por día su paciente, Ej. 10 cig x día / 20 = 0,5.	0-14
B. Al resultado obtenido en el paso 1 multiplíquelo por la cantidad de años fumados. Ej. 0,5 x 20 años = 10 paquetes-año.	15-24	2
	25-49	3
3. Índice de masa corporal	50 o más	7
	< 25,4	5
	Entre 25,4 y 29,7	1
4. ¿El tiempo (clima) afecta la tos de su paciente?	> 29,7	0
	SI	3
	NO	0
5. ¿Alguna vez ha expectorado flemas (esputos) cuando no está resfriado/a?	No tiene tos	0
	SI	3
	NO	0
6. Al despertarse por las mañanas, ¿suele expectorar flemas (esputos)?	SI	3
	NO	0
7. ¿Con frecuencia tiene silbidos (pitos) en el pecho?	SI	0
	NO	4
8. ¿Tiene o ha tenido alguna alergia?	SI	0
	NO	3

Tabla 2. Resultados obtenidos en los 778 pacientes con EPOC

Riesgo alto de EPOC	Riesgo intermedio de EPOC	Riesgo bajo de EPOC
536 pacientes	125 pacientes	117 pacientes
Sensibilidad: 68,9%	Resultados falsamente negativos 31,1%	

nario frente al criterio clínico, por otra parte el estudio no consideró la utilización o no de medicamentos por parte del paciente, por lo que es posible que algunos de los pacientes clasificados en las categorías de riesgo bajo o moderado fueran pacientes correctamente diagnosticados como pacientes con EPOC por el médico tratante, pero con control farmacológico parcial o total de su sintomatología al momento de contestar el cuestionario.

Como fortalezas de este diseño podemos señalar el gran tamaño de la población observada, así como el hecho de haber realizado las observaciones en las 10 principales ciudades del país confirmando que es posible aplicar un cuestionario breve y sencillo en el marco de una consulta médica habitual sin requerir recursos o tiempos adicionales.

CONCLUSIONES

El cuestionario empleado en el presente estudio presentó una escasa correlación con el diagnóstico clínico de EPOC realizado por el médico tratante (sensibilidad 68,9%); sin embargo, se confirma la aplicabilidad en la consulta médica de este tipo de herramientas diagnósticas, sin necesidad de realizar versiones adicionales de tiempo y recursos a los disponibles en una consulta tradicional.

Se recomienda realizar estudios comparativos empleando a la espirometría como gold estándar para establecer el diagnóstico de EPOC con el fin de definir todas las características operativas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, likelihood

ratios y área ROC) de este cuestionario o de sus futuras versiones.

REFERENCIAS

- Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, Conoscenti CS, Curtice TG, D'Eletto T, Cote C, Hawkins C, Phillips AL. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). COPD. 2008 Apr ;5(2):85-95.
- Calverley PMA, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. COPD. 2005 Jun ;2(2):225-232.
- van der Molen T, Willemse B, Schokker S, ten Hacken N, Postma D, Juniper E. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. Health and Quality of Life Outcomes. 2003 ;1(1):13.
- GOLD - the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. [cited 2009 Mar 25] Available from: <http://www.goldcopd.com/>
- Medicina [Buenos Aires] - Nuevo consenso argentino de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [Internet]. [cited 2008 Dec 25] Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802003000500012
- Celli BR. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. Chest. 2000 Feb ;117(2 Suppl):15S-9S.
- Medicina [Buenos Aires] - Encuesta a neumólogos sobre el diagnóstico y tratamiento de EPOC [Internet]. [cited 2009 May 1] Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802004000200004&script=sci_arttext
- Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, Juniper EF, Freeman D, Hausen T, Levy ML, Ostrem A, van der Molen T, van Schayck CP. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. Respiration. 2006;73(3):285-295.

Biomarcadores en el pronóstico del embolismo pulmonar agudo

Biomarkers in the prognosis of acute pulmonary embolism

James Milton Yurgaky⁽¹⁾; María del Pilar Londoño⁽²⁾; Robin Alonso Rada⁽³⁾

RESUMEN

La embolía pulmonar aguda es una enfermedad con una amplia distribución dentro de la población general, con impacto importante en la morbi-mortalidad de los pacientes y con un espectro clínico variable, terapias médicas como la anticoagulación, el uso de fibrinolíticos han disminuido de manera ostensible la mortalidad de los pacientes en el transcurso de las últimas décadas; sin embargo, por tratarse de una entidad de diagnóstico complicado es importante el refinamiento de métodos diagnósticos prácticos, rápidos y confiables que nos permitan el diseño de estrategias terapéuticas para impactar favorablemente en los desenlaces adversos derivados de esta enfermedad.

Palabras claves: Embolismo pulmonary , biomarcadores , troponina , peptido natriuretico cerebral.

ABSTRACT

Acute pulmonary embolism is a disease whose distribution within the general population is wide. Its impact on the morbidity and mortality of patients is high, and its clinical spectrum variable. Medical therapies based on agents such as anticoagulants and fibrinolytics have reduced its mortality during the past decades. However, since diagnosis of this disease is difficult, it is important to develop practical, fast and reliable diagnostic methods in order to devise therapeutic strategies capable of favorably affecting the adverse outcomes of this disease.

Key words: embolism pulmonary, biomarkers, troponin , brain natriuretic peptide.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(2): 73-77.

INTRODUCCION

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una urgencia cardiovascular, resultado de la obstrucción de la circulación arterial pulmonar por un émbolo procedente hasta en 79% de los casos del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. Los pacientes con trombosis venosa profunda suprapatelar tienen un riesgo de embolia pulmonar hasta de 50% (1), otros orígenes menos frecuentes son: la vena cava inferior, cavidades cardíacas derechas, aurícula izquierda en presencia de comunicación interauricular, válvulas cardíacas y miembros superiores.

Generalmente se puede identificar uno o más factores predisponentes para trombosis venosa profunda, los cuales pueden ser hereditarios como el déficit de proteína C, proteína S, antitrombina III , factor V de Leiden; y factores adquiridos, dentro de los cuales sobresalen el reposo prolongado secundario a cirugías ortopédicas, la presencia de cáncer activo en los últimos 6 meses se constituyen en factores de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad tromboembólica (2,3).

Desafortunadamente en nuestro país no contamos con estadísticas confiables sobre la incidencia de

Servicio de Medicina Interna-Neumología; Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

(1) Médico residente III año Medicina Interna, Universidad Militar - Nueva Granada Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

(2) Médico residente I año Medicina Interna Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

(3) Internista-Neumólogo, Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central. Coordinador Académico de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: jamesy7656@yahoo.es

Recibido: Julio 7 de 2009. Aceptado: Agosto 11 de 2009.

embolismo pulmonar, pero en los Estados Unidos de América la incidencia anual estimada es 1 episodio por cada 1000 pacientes y mueren aproximadamente 300 000 personas cada año (4,5), la tasa de mortalidad aguda según diferentes series reportadas puede variar entre 7% y 11% (6).

El TEP tiene espectro clínico variable, desde embolismo masivo con colapso hemodinámico, hasta la presentación asintomática con diagnóstico incidental, sin otras manifestaciones clínicas. En los casos de embolismo masivo existe un beneficio demostrado de la terapia fibrinolítica, con reducción de la mortalidad en aquellos pacientes que se presentan con presiones arteriales sistólicas < 90 y diastólicas < 60 o en falla cardiaca (7-9); por esta razón es fundamental realizar un diagnóstico temprano ya que el retraso en la intervención terapéutica conlleva a incremento en la morbilidad y mortalidad a corto plazo. Los pacientes que se presentan clínicamente estables en el servicio de urgencias, con disfunción ventricular derecha demostrada por métodos diagnósticos no invasivos, presentan también un incremento en la morbimortalidad y en desenlaces adversos (10), a pesar de esto no existe una recomendación clara en la actualidad respecto a la utilidad de la terapia fibrinolítica en este contexto clínico.

Como ya se mencionó, los pacientes con embolismo pulmonar tienen un alto riesgo de muerte, y es importante reconocer los factores asociados a mayor mortalidad. Por esta razón, en la presente revisión, que es el producto de la búsqueda sistemática de la literatura, se tratará de establecer cuál es el papel de los biomarcadores como predictores de mortalidad.

Aunque es difícil predecir el pronóstico en el tiempo, en los últimos años se ha generado, en la literatura mundial, un número creciente de estudios que tratan de documentar marcadores no invasivos que permitan discriminar los pacientes con TEP, de aquellos que no lo tienen, permitiendo, además, una estimación de morbimortalidad, y estableciendo en ocasiones pronóstico, dentro de los principales marcadores se encuentran el péptido natriurético cerebral, dímero D, troponina sérica y albumina modificada los cuales serán objeto de revisión en el presente artículo.

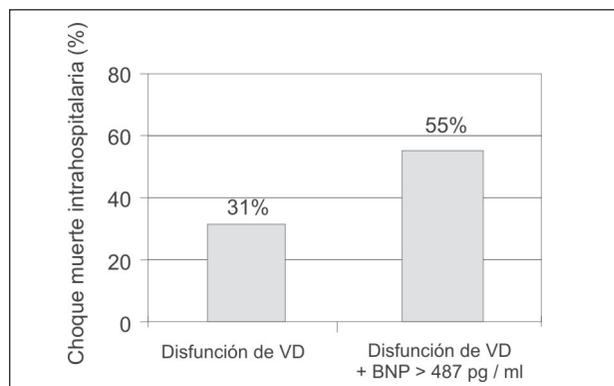
PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL TIPO B (BNP)

Es una hormona natriurética similar al péptido natriurético atrial, inicialmente fue documentado en el cerebro, sin embargo, también está presente en el corazón, especialmente en los ventrículos.

En los pacientes con TEP, la disfunción ventricular derecha está asociada a un aumento del estiramiento miocárdico que produce una liberación del péptido natriurético cerebral de tipo B (BNP) aún en ausencia de manifestaciones clínicas de falla. Cada vez hay más evidencia que en el TEP agudo la concentración de BNP o del dominio N-terminal del proBNP (NT-proBNP) refleja la gravedad de la disfunción ventricular derecha y el deterioro hemodinámico (10). Estudios recientes indican que el BNP o pro BNP como marcadores de disfunción ventricular derecha proporcionan una información pronóstica adicional a la que se deriva de la ecocardiografía (10, 11).

Inicialmente se trató de usar esta molécula para diagnóstico primario en el servicio de urgencias, pero dado que su sensibilidad oscila alrededor de 60% y su especificidad no supera 70%, no es un método confiable para discriminar pacientes con diagnóstico de embolia pulmonar; pero, por otro lado, información proveniente de estudios prospectivos, con un número creciente de pacientes han demostrado que si bien su utilidad en el diagnóstico no es clara, la relación entre las elevaciones de BNP y pro BNP en mortalidad, morbilidad y desenlaces adversos sí es esta demostrada (13,14).

Valores séricos de Pro BNP mayores de 100 pg / ml son relacionados con mortalidad elevada, además se correlaciona con hallazgos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha. Valores superiores a 527 pg /ml han sido detectados en 100% de los casos de embolia pulmonar aguda asociada a disfunción ventricular derecha; con un incremento notable de la mortalidad hospitalaria y progresión a shock (Gáfica 1). Valores de BNP en suero superior a 487 pg/ ml agrega un valor a la ecocardiografía como predictor de mortalidad y progresión a shock (15). En estos estudios, igualmente, se demostró que el valor predictivo negativo para disfunción ventricular derecha en pacientes con valores inferiores a 85 pg / ml es de 100 % (16).

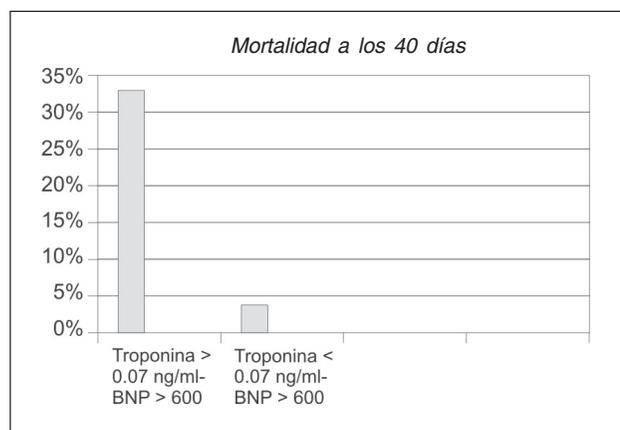


Gráfica 1. Mortalidad relacionada con disfunción ventricular derecha por ecocardiografía vs mortalidad en disfunción ventricular por ecocardiografía derecha + elevación de BNP. Tomado de Am J Cardiol 2006; 97:1386-1390.

TROPONINA

La troponina es una proteína que controla la interacción entre la actina y la miosina en el músculo cardiaco, tiene 3 subunidades I, T, C. Las troponinas cardiacas son un marcador sensible y específico de daño miocárdico con puntos de corte para troponina I mayores a 0.1 ng/ml. 30% -50 % de los pacientes con embolia pulmonar aguda masiva y 35% en los casos submasivos tienen valores de troponina elevada, por esto, la utilidad de este biomarcador no es tan relevante como tamizaje inicial del paciente con sospecha clínica de embolia pulmonar aguda si se compara con otros marcadores como el dímero D (17-19). Sin embargo, se ha descrito repetidamente que la elevación de la concentración plasmática de las troponinas cardiacas se asocia a un peor pronóstico de los pacientes con TEP (20). Varios estudios han descrito que la elevación en la concentración de troponina durante el TEP, se ha relacionado con compromiso del ventrículo derecho, así como con una apropiada especificidad para predecir complicaciones, correlacionándose con mayor mortalidad en 44% de los pacientes con este biomarcador positivo, y se demostró además, incremento de la probabilidad de shock a 30 días (21). Esta elevación es usualmente discreta y de corta duración comparada con la elevación en infarto de miocardio y se debe considerar toma seriada de troponina con un set inicial y un control a las 12 horas, en los casos apropiadamente seleccionados, ya que niveles inicialmente negativos pueden positivizarse posteriormente (23).

El uso de troponina como predictor ha sido evaluado con resultados favorables, encontrándose una clara asociación con mortalidad (24) (Gráfica 2).



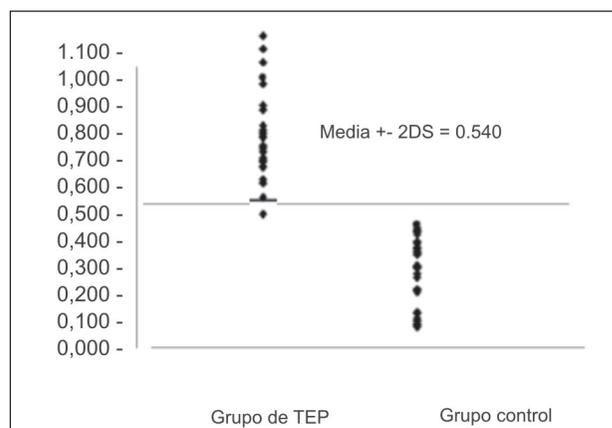
Gráfica 2. Mortalidad en TEP agudo a los 40 días correlacionada con los valores de troponina.

ALBÚMINA MODIFICADA POR ISQUEMIA

Durante eventos isquémicos cardiacos agudos la afinidad de albúmina por ciertos metales como el cobre, níquel y cobalto está reducida, generando una variante de esta proteína llamada albúmina modificada por isquemia. Bhagavan, a finales de los 90, realizó estudios basados en la capacidad de fijación de la albúmina al cobalto mediante la porción N terminal de la misma en pacientes con infarto agudo de miocardio. En 2001, Bar-Or observó un incremento en la capacidad sérica de unión al cobalto por parte de esta proteína, con descenso en 6 horas a valores normales una vez se obtuvo la reperfusión coronaria mediante angioplastia (25).

Suleman y colaboradores realizaron estudios de casos y controles de 60 pacientes, 30 de ellos con diagnóstico tomográfico de embolia pulmonar aguda y un número similar de controles sanos ; mediante análisis por colorimetría expresado en unidades de absorbancia (ABSU s) se pudo documentar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos , un valor superior a 0.540 ABSU s fue hallado en 97.7% de los pacientes con embolia pulmonar aguda vs 0% de pacientes sanos (26) (Gráfica 3).

Existen algunos temas aun no resueltos respecto a esta prueba como la influencia que tiene la cantidad de proteínas séricas del paciente, la interferencia del ácido láctico, su papel como predictor pronóstico y además la poca o ninguna información comparándola con biomarcadores tradicionales como el dímero D.



Gráfica 3. Valores en absorbancia de pacientes con TEP y pacientes sanos. Tomado de American Journal of Emergency Medicin 227; 25: 770-773.

DÍMERO D

El dímero-D plasmático, es un producto de degradación de la fibrina, en el que se ha venido investigando en los últimos años en el diagnóstico del embolismo pulmonar (27,28). La concentración plasmática de dímero-D se encuentra elevada cuando hay un coágulo activo, debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. Así pues, una concentración normal de dímero-D hace que el TEP sea improbable, es decir, el valor predictivo negativo (VPN) del dímero-D es elevado, cercano a 100 %. Sin embargo, más allá de su papel en el diagnóstico, hace algún tiempo se le ha dado importancia a este marcador como predictor de mortalidad en pacientes con embolismo pulmonar. En los pacientes con embolia pulmonar, la concentración de dímero-D es un factor predictivo independiente de muerte relacionada. Niveles de dímero-D > = 5000 ng / ml se asocia con 2,9 veces más riesgo de mortalidad global (Tabla 1). Estos resultados sugieren que la cuantificación de dímero-D podría ser un marcador biológico útil y ayudar a determinar tratamientos iniciales y clasificar el riesgo del paciente (29).

COMBINACIÓN DE MARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO.

En la búsqueda permanente predictores de complicaciones en los paciente con embolismo pulmonar, algunos autores sugieren que determinaciones simultáneas de troponinas y NT-proBNP han demostrado que podrían constituirse en una alternativa para estratificar a los pacientes sin aparente compromiso hemodinámico. La mortalidad a los 40 días por TEP en los pacientes con elevación de las concentraciones

séricas de troponina T cardiaca y NT-proBNP excedió 30%. Mientras que una función ventricular derecha preservada, sin signos bioquímicos de daño miocárdico identifica a los pacientes con un pronóstico excelente (30).

Otra alternativa consiste en la determinación de troponinas combinadas con la ecocardiografía. En un estudio clínico se combinó niveles de troponina I cardiaca > 0,1 ng/l y un índice VD/VI >0,9 en la ecocardiografía, identificandose de esta manera a un subgrupo de pacientes con una mortalidad por cualquier causa a los 30 días de un 38% (31).

CONCLUSION

Los biomarcadores en embolia pulmonar pueden constituirse en una herramienta importante en la evaluación y estratificación del riesgo, son especialmente útiles para predecir eventos adversos como: mortalidad, shock, requerimiento de soporte ventilatorio y grado de obstrucción de la vasculatura pulmonar en pacientes normotensos, sin embargo aun conociendo el impacto negativo que tienen los niveles elevados de troponina y BNP Los datos disponibles actualmente no permiten proponer unos valores de corte específicos de estos marcadores para que puedan usarse en la toma de decisiones terapéuticas.

La evaluación pronóstica se encuentra limitada por la falta de criterios universalmente aceptados. La descripción de nuevos marcadores de daño y la evaluación concomitante de marcadores de disfunción ventricular derecha pueden ayudar a la subestratificación de los pacientes con TEP agudo y en el futuro posiblemente tener impacto en las decisiones terapéuticas.

Tabla 1. Dímero D como factor de riesgo para mortalidad a 90 días.

	OR (95% intervalo de confianza)	p
Dímero D, incremento de 1000ng/ml	1.10 (1.03-1.18)	.026
Niveles de Dímero D		.032
Negativo	0	
Positivo	1	
500-2499ng/ml		
2500-4999ng/ml	1.91 (0.91-4.09)	
5000ng/ml	2.94 (1.42-6.25)	

Tomado y modificado de: Critical Care Medicine 2007; 35(8).

REFERENCIAS

1. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
2. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003; 21: 374-6.
3. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 353-72.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
5. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA, VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the U. S. *Blood* 2005; 106: 267a.
6. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1197-9.
7. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of lifethreatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 1: 343-7.
8. Levine M, Hirsh J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98: 1473-9.
9. Dalla-Volta S, Palla A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-6.
10. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-90.
11. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-72.
12. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
13. Kruger S, Merx MW, Graf J. Utility of brain natriuretic peptide to predict right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: e94-5.
14. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-53.
15. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of Bedside Testing for Brain Natriuretic Peptide to Identify Right Ventricular Dysfunction and Outcome in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-90.
16. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, Van der Wall EE, Van Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193-6.
17. Kostrubiec M et al, Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism, *Eur Heart J* 2005; 26(20): 2166-72. Epub 2005 May 23.
18. Meyer T; Binder L; Hruska N; Luthe H; Buchwald AB, Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(5): 1632-6.
19. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponin I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-8.
20. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
21. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632-6.
22. Shokoohi H, et al. The correlation between elevated cardiac troponin I and pulmonary artery obstruction index in ED patients with pulmonary embolism, *American Journal of Emergency Medicine* 2009; 27: 449-53.
23. ADouketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism *Arch Intern Med* 2002; 162(1): 79-88.
24. Ersin A, Sedat Y, Selahattin K. Can elevated troponin I levels predict complicated clinical course and inhospital mortality in patients with acute pulmonary embolism? *American Journal of Emergency Medicine* 2007; 25: 138-43.
25. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia. A preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-5.
26. Suleyman T, Abdulkadir G, Ahmet M, Suleyman C, Sennur E, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine* 2007; 25: 770-3.
27. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
28. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296-304.
29. Grau E, Tenías J M, Soto M J, Gutierrez, M R. dimer levels correlate with mortality in patient with acute pulmonary embolism. *Critical Care Medicine* 2007; 35(8): 1937-41.
30. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 2166-72.
31. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 1651-6.

Proteinosis alveolar pulmonar en mujer embarazada tratada con lavado pulmonar total

Pulmonary alveolar proteinosis in a pregnant woman treated with whole-lung lavage

Iván Baños Álvarez⁽¹⁾; Gabriel Ibarra Jimenez⁽¹⁾

RESUMEN

Una mujer de 24 años se presentó con disnea progresiva hasta el reposo, tos con expectoración blanca escasa, durante el segundo trimestre de embarazo. Con antecedentes de pericarditis, sin historia previa de tabaquismo. Durante su hospitalización fue desembarazada, previa maduración fetal; seguidamente fue sometida a biopsia pulmonar abierta, con diagnóstico de proteinosis alveolar pulmonar (PAP). Finalmente, se sometió a lavado pulmonar total secuencial, con notable mejoría de la disnea. Este caso es otro ejemplo de la seguridad y eficacia del lavado pulmonar total en el manejo de la proteinosis alveolar pulmonar.

Palabras claves: proteinosis alveolar pulmonar, embarazo, lavado pulmonar total.

ABSTRACT

A 24-year-old woman presented with dyspnea that had progressed to dyspnea at rest and cough with scarce white sputum during the second trimester of pregnancy. Her medical history was relevant only for pericarditis, and she denied smoking. During her hospitalization, the fetus was delivered after lung maturation. Open lung biopsy was then performed, and the patient was diagnosed with pulmonary alveolar proteinosis (PAP). She then underwent sequential whole-lung lavage, and the dyspnea improved significantly. This case is another example of the safety and efficacy of whole-lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, pregnancy, whole-lung lavage.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(2): 78-83.

INTRODUCCIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar es un desorden clínico raro, en el cual un material lipoproteínico se acumula dentro de los alveolos; se caracteriza por una incapacidad progresiva del paciente, siendo la disnea el síntoma más frecuente. Ocurre en tres formas clínicamente distintas: congénita, secundaria o adquirida. La forma congénita representa 2% de todos los casos y comprende un grupo heterogéneo de enfermedades causada por mutaciones en los genes que codifican las proteínas B o C del surfactante o la cadena *Be* del receptor para el factor estimulante de colonias Granulocito-Monocito (GM-CSF). La forma secundaria representa 5%-10% de todos los casos y se asocia con enfermedades que comprometen al macrófago alveolar en su funcionalidad y en su número. Tales en-

fermedades incluyen: neoplasias hematológicas, inmunosupresión farmacológica, exposición a polvos inorgánicos (p.e. sílice) o humos tóxicos y ciertas infecciones (neumonía por *P. carinii*). La forma adquirida o idiopática representa 90% de los casos. Descrita desde 1958, es una enfermedad enigmática y fascinante, con una prevalencia tan baja como 0,37 casos por 100.000 habitantes y un claro predominio en hombres con una historia de tabaquismo (1). Desde su aparición, se han publicado 240 reportes de casos y pequeñas series con 410 casos a nivel mundial, sólo dos casos de proteinosis alveolar pulmonar en mujer embarazada han sido reportados (2-3). En Colombia, dos series han sido publicadas: una con 10 casos en el hospital San José de Bogotá y la otra en la ciudad de Medellín, con tres casos publicados en 2004 y 2005 respectivamente (4,5).

(1) Servicio de Neumología, Clínica Universitaria San Juan de Dios. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Dr. Iván Baños Álvarez, Correo electrónico: iba622002@gmail.com

Recibido: Junio 9 de 2009. Aceptado: Julio 14 de 2009.

El lavado broncoalveolar (pulmonar) total, descrito por primera vez hace más de 30 años, continúa siendo el tratamiento de elección de la proteinosis alveolar (6). Sin embargo, después de un reporte inicial de ratones carentes de factor estimulante de colonias de granulocito-monocito (GM-CSF) que desarrollaron PAP, el GM-CSF ha sido estudiado en esta patología y ha sido subsecuentemente evaluado en varias series (7).

Los reportes de PAP en mujeres embarazadas son raros, probablemente debido a la predominancia de la PAP en hombres y a su baja incidencia general. Presentamos el caso de una paciente embarazada con proteinosis alveolar pulmonar, diagnosticada y tratada exitosamente con la técnica de lavado broncoalveolar total en la Clínica San Juan de Dios de la ciudad de Cartagena.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 24 años de edad, procedente de Cartagena, quien ingresa a la clínica San Juan de Dios de Cartagena el 22 de agosto de 2006, remitida del Hospital San Pablo. Había consultado a ese centro remitida de la Clínica de Maternidad Rafael Calvo, por estado de embarazo y en franca insuficiencia respiratoria. El cuadro clínico se había iniciado 6 meses antes de la consulta con tos, expectoración blanca y disnea progresiva hasta el reposo. Como antecedentes de importancia: pericarditis aguda 12 años antes, tratada con pericardiocentesis, sin etiología clara. Sin historia de tabaquismo. Al ingreso se encontró TA: 110/60; P: 110 x min.; R: 30 x min. con signos de dificultad respiratoria dados por alteo nasal y tirajes supraesternales. Cianosis orolabial y acorcianosis; crepitantes finos en ambos campos pulmonares, sin soplos cardíacos, abdomen globoso por útero grávido e hipocratismo digital. El resto del examen completamente normal. Radiografía de tórax reveló infiltrado alveolar difuso (Figura 1). TACAR de tórax infiltrado en vidrio esmerilado, acentuado en las regiones centrales, con áreas quísticas hacia las bases y engrosamiento de los septos interlobulillares (Figura 2).

Ecocardiograma: insuficiencia tricuspídea leve con hipertensión pulmonar leve, no cortocircuitos intracavitarios; FE: 70%. Hemograma con leucocitosis y neutrofilia. Gases arteriales con oxígeno suplementario (FiO₂: 50%): pH: 7,34; PaO₂: 64 mmHg; PaCO₂: 58 mmHg; HCO₃⁻: 31,6 mEq/L. Espirometría y curva flujo volumen mostró defecto ventilatorio restrictivo severo FVC: 1,15 L (38% de lo predicho) y FEV₁: 1,12 (41% de lo predicho). Se le practicó cesárea segmentaria transperitoneal el 14 de septiembre de 2006 y biopsia pulmonar a cielo abierto, que mostró

espacios aéreos ocupados por abundante material eosinofílico granular, fuertemente positivo al PAS y negativo a la tinción con Gomori y metenamina de plata; moderado infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, plasmocitos y algunos PMN, compatible con proteinosis alveolar (Figuras 3 y 4).

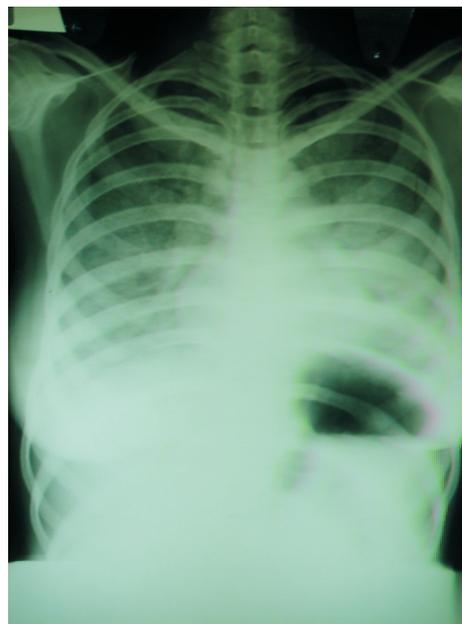


Figura 1. Radiografía de tórax que muestra infiltrado alveolar difuso.



Figura 2. TACAR de tórax: infiltrado en vidrio esmerilado, acentuado en las regiones centrales, con áreas quísticas hacia las bases y engrosamiento de los septos interlobulillares.

La paciente se trató con lavado broncoalveolar secuencial en salas de cirugía, siguiendo la técnica de lavado broncoalveolar total utilizada en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (España). Se realizó primero en el pulmón izquierdo, por ser el lado más comprometido,

el 4 de diciembre de 2006, con 8 litros de solución salina; el lavado del pulmón derecho se realizó el 13 de diciembre de 2006, con 6 litros de solución salina. En ambos casos el líquido recuperado aclaró de manera significativa (Figuras 5 y 6). En el primer lavado se presentó como complicación broncoespasmo, manejado con broncodilatador de acción corta por IDM a través del tubo de ventilación. En el segundo caso se presentó hipotermia leve, que obligó a terminar precozmente el lavado.

Después de los lavados pulmonares, la paciente experimentó una notable mejoría de los síntomas. La radiografía de tórax posprocedimiento mostró importante aclaramiento de los infiltrados (Figuras 7 y 8). Egresó el viernes 22 de diciembre con examen físico normal y en clase funcional I de la NYHA, con control por la consulta externa de neumología en 15 días.

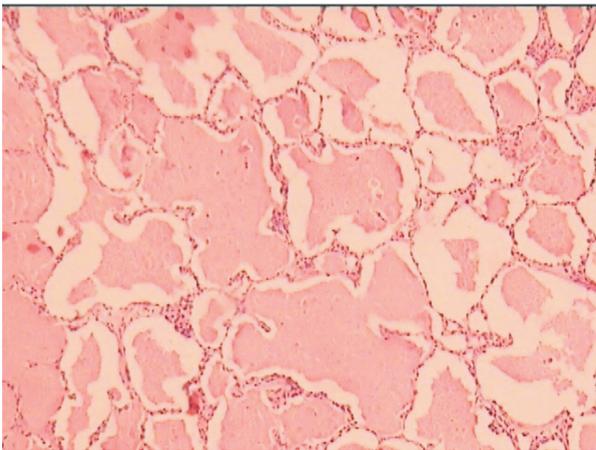


Figura 3. Biopsia pulmonar que muestra espacios aéreos ocupados por material eosinofílico granular, PAS positivo.

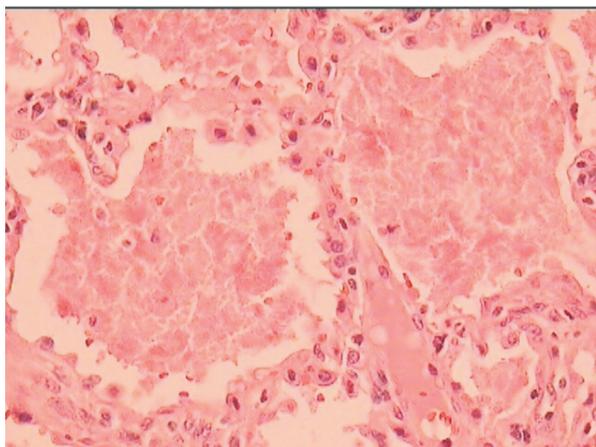


Figura 4. Biopsia pulmonar a mayor aumento que muestra espacios aéreos ocupados por material eosinofílico con moderado infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario.



Figura 5. Procedimiento de lavado pulmonar total por el servicio de neumología de la Clínica Universitaria San Juan de Dios.

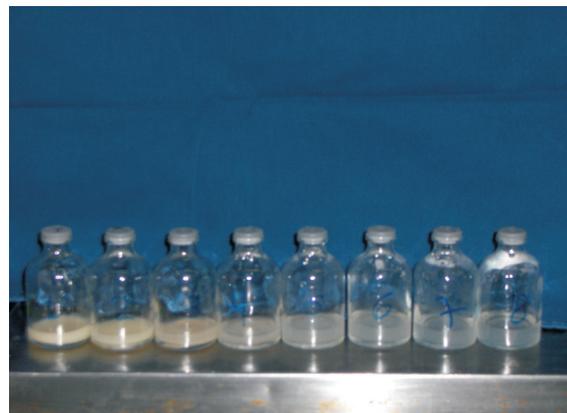


Figura 6. Aclaramiento progresivo del material de lavado pulmonar recuperado durante el procedimiento.

DISCUSIÓN

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad pulmonar huérfana, caracterizada por la acumulación intra-alveolar de material lipoproteínico, con la consecuente alteración del intercambio gaseoso y síntomas respiratorios de severidad variable. Ocurre en tres formas clínicamente distintas: congénita, secundaria o adquirida. La forma congénita representa 2% de todos los casos y comprende un grupo heterogéneo de enfermedades, causadas por mutaciones en los genes que codifican las proteínas B o C del surfactante o la cadena *Be* del receptor para el factor

estimulante de colonias granulocito-monocito (GM-CSF). La forma secundaria representa 5%-10% de todos los casos y se asocia con enfermedades que comprometen al macrófago alveolar en su funcionalidad y en su número. Tales enfermedades incluyen: neoplasias hematológicas, inmunosupresión farmacológica, exposición a polvos inorgánicos (p.e. sílice) o humos tóxicos y ciertas infecciones (neumonía por *P. carinii*). La forma adquirida o idiopática representa 90% de los casos. Descrita desde 1958, es una enfermedad enigmática y fascinante, con una prevalencia tan baja como 0,37 casos por 100.000 habitantes y un claro predominio en hombres con una historia de tabaquismo. Descrita inicialmente por tres eminentes patólogos (Rosen, Castleman y Liebow) en 1958, hasta la fecha se han reportado menos de 500 casos en la literatura (1).

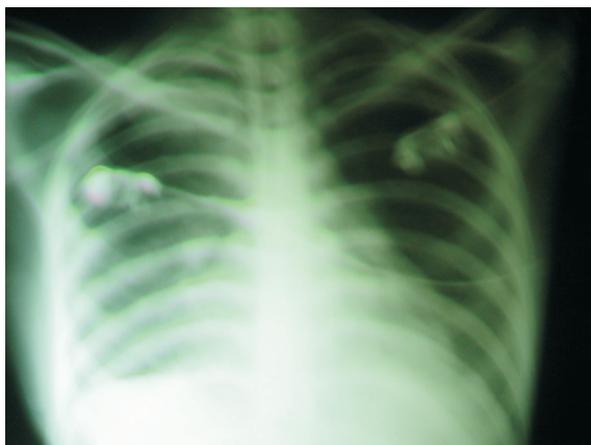


Figura 7. Radiografía de tórax posterior al primer lavado en el pulmón izquierdo con aclaramiento del infiltrado.



Figura 8. Radiografía de tórax después del segundo lavado con aclaramiento casi completo de los infiltrados.

Por más de 30 años, desde su descripción inicial, la patogénesis de la PAP permaneció poco clara; sin embargo, en los últimos 8 años nuevas luces en la patogénesis de esta enfermedad han conducido a una mejor comprensión del espectro de procesos patológicos que pueden conducir a este síndrome clínico. La forma idiopática de PAP, de lejos la más frecuente, ocurre como un desorden adquirido primario, de etiología desconocida (1). El primer paso acerca de la posible etiología de esta forma de PAP vino inesperadamente en 1994, desde el campo de la hematología experimental, a través del desarrollo de ratones genéticamente carentes de factor estimulante de colonias de granulocito-monocito (GM-CSF)(8). Esta citocina purificada químicamente en los 70 y clonada en 1984 ha sido objeto de numerosas aplicaciones clínicas (9). Sus acciones farmacológicas requieren el acoplamiento a un complejo receptor de alta afinidad, compuesto de una cadena alfa específica de GM-CSF y una cadena beta común (Bc). En humanos y ratones la cadena Bc es compartida por los receptores para interleucina 3 y 5 y es expresada tanto en el macrófago alveolar como en las células epiteliales tipo II (9). Para explorar el papel innato de (GM-CSF) se crearon ratones carentes de GM-CSF y de la cadena Bc; sorprendentemente, estos animales no tienen alteraciones en su hematopoyesis basal, pero tienen un aclaramiento alterado del surfactante por el macrófago alveolar, lo que conduce a una condición que semeja la PAP, incluyendo un infiltrado linfocitario prominente (10). Por contraste, la producción de surfactante se mantenía inalterada, lo cual supone que la carencia de actividad de GM-CSF conduce a una disfunción del macrófago alveolar, mientras la actividad de las células epiteliales tipo II permanece inalterada y, por lo tanto, la producción normal del surfactante (11).

Estas observaciones proveen un potencial papel de la administración exógena de GM-CSF en el tratamiento de la PAP; de hecho, experimentos realizados en 1995, utilizando GM-CSF, demostraron poco efecto en la hematopoyesis sistémica (leve efecto eosinofílico), pero una disminución importante en la severidad de la PAP, efectos que han sido reproducidos en estudios posteriores (12). Una posible explicación a la ausencia de respuesta hematopoyética periférica es la presencia de anticuerpos neutralizantes de GM-CSF. Observaciones experimentales por Nakata, en Tokio, demostraron la presencia de tales anticuerpos en pacientes con PAP adquirida y no en las formas congénitas y secundarias de esta enfermedad (13-15).

La PAP adquirida se presenta con disnea progresiva, de inicio gradual, a veces asociada con tos minimamente productiva; otros síntomas incluyen: pér-

dida de peso, fiebre de bajo grado (la fiebre alta usualmente refleja infección asociada) (16,17). El examen físico usualmente es normal o revela pocos hallazgos relativamente inespecíficos, el hipocratismo digital es inusual (18). Los hallazgos de laboratorio revelan niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y este puede ser útil como un marcador de severidad. De hecho, hay una correlación importante entre el nivel de LDH y la PaO_2 . Otros productos proteínicos del epitelio alveolar (antígeno carcinoembrionario, citokeratina y otros) pueden estar elevados; sin embargo, todos son inespecíficos (19-21). La presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) es de $58,6 \pm 15,8$ mmHg al momento del diagnóstico, sin grandes diferencias según el género.

De los más de 400 casos publicados en la literatura, la duración media de los síntomas al momento del diagnóstico fue de 7 meses, la edad promedio de 37 años, con variaciones importantes según el género (39 años en hombres y 35 en mujeres); además, entre las mujeres se demostró un patrón bimodal, con unos picos de frecuencia a los 25 y 40 años de edad, tal distribución podría reflejar mecanismos patogénicos diferentes entre estos grupos de edad o, alternatively, una protección relativa contra un mecanismo común en el rango comprendido entre los 25 y 40 años; de hecho, sólo dos casos de PAP han sido reportados en mujeres embarazadas. La mayoría de pacientes fueron hombres (relación hombre: mujer = 2,65:1), la mayoría de pacientes fueron fumadores, aunque esto tuvo variaciones con el género (85% entre los hombres y 39% entre las mujeres), lo cual refleja que la predominancia en el sexo masculino se debe a la mayor proporción de hombres fumadores en nuestras sociedades (22,23).

Inicialmente, la mayoría de casos requirieron de biopsia pulmonar abierta para el diagnóstico y esta continúa siendo el estándar de oro (25). Sin embargo, el diagnóstico puede establecerse con un cuadro clínico apropiado y la presencia de un efluente lechoso en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL); este líquido contiene grandes cantidades de material proteínico eosinofílico acelular, con macrófagos espumosos embebidos de inclusiones lamelares, PAS positivo resistente a diastasa (24,25). Los hallazgos característicos a la microscopia de luz de la PAP incluyen el llenamiento alveolar casi completo y de los bronquiolos terminales con surfactante acelular, fuertemente positivo al PAS. Puede haber un infiltrado linfocítico intersticial leve, sin embargo, este no es un rasgo prominente y la arquitectura pulmonar usualmente está bien preservada (26,27).

Antes de conocerse la naturaleza del material almacenado a nivel alveolar, el tratamiento fue empírico e incluyó: antibióticos, corticoides, yoduro de potasio, estreptoquinasa, tripsina, N-acetilcisteína, en un intento por disolver el material acumulado, todos ellos sin resultados importantes (28). El primer avance en el tratamiento de la PAP se dio en 1960 cuando José Ramírez-Rivera, en Baltimore, utilizó el llenamiento alveolar segmentario para remover el material acumulado, a través de un catéter endobronquial transtraqueal (29,30). Estos primeros intentos resultaron prolongados, incómodos y estresantes para el paciente, pero produjeron mejoría clínica y funcional y sirvieron de base para que, en 1963, el mismo Ramírez utilizara por primera vez el lavado pulmonar total y estandarizara esta técnica como el tratamiento para la PAP (31). Desde entonces, la técnica ha sido refinada con la aplicación del tubo de doble lumen, anestesia general, solución salina en grandes volúmenes, percusión torácica y el lavado de los dos pulmones en una sola sesión (32-35).

Aunque no existen estudios prospectivos, el análisis de la literatura muestra un efecto benéfico del lavado pulmonar total en los pacientes con PAP. Con una tasa de supervivencia a 5 años de $94 \pm 2\%$ en los pacientes sometidos a LPT versus $85 \pm 5\%$ en los pacientes que no recibieron el tratamiento. La duración promedio del beneficio clínico del lavado fue de 15 meses y menos de un 25% de los casos permanecieron libres de recurrencias, después de tres años de seguimiento.

Hay dos estudios prospectivos de fase II con el uso de GM-CSF en el manejo de la PAP. En un estudio estadounidense utilizando 5-9 microgramos/kg/día, iniciado en 1998, 5 de 7 pacientes (71%) mostraron mejoría clínica, radiológica y funcional. Otro estudio multinacional, conducido entre agosto de 1995 y septiembre de 1988, 5 de 14 pacientes (31%) mostraron respuesta con dosis de 5 microgramos/kg/día. Tomados juntos 10/21 (48%) de pacientes mostraron respuesta con el uso de GM-CSF (36-38). Esta tasa de respuesta es mucho menor que la reportada con el lavado pulmonar total, pero mayor que las resoluciones espontáneas de aproximadamente 10% de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1123-43.
2. Crocker HL, Pfitzner J, Doyle IR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: two contrasting cases. *Eur Respir J* 2000; 15: 426-9.
3. Matuschak GM, Owens GR, Rogers RM, et al. Progressive intrapartum respiratory insufficiency due to pulmonary alveolar proteinosis. Amelioration by therapeutic whole-lung bronchopulmonary lavage. *Chest* 1984; 86:496-9.

4. Durán R. Alveolar fosfolipoproteinosis (10 cases in 12 years of experience). *Rev Colom de Neumol* 2004; 16: 8-13.
5. Ortega H, Ortega J, Ramirez R, Echeverri F, Restrepo C. Treatment to pulmonary alveolar Proteinosis with total bronchoalveolar lavage. *Rev Colom de Neumol* 2005; 17: 69-78.
6. Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR, Lippmann M. The clinical and physiological effect of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 1977; 24: 451-61.
7. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1924-5.
8. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JAM, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5592-6.
9. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, Ream B, Rashid A, Bronson RT, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994;264:713-6.
10. Burgess AW, Camakaris J, Metcalf D. Purification and properties of colony-stimulating factor from mouse lung-conditioned medium. *J Biol Chem* 1977; 252: 1998-2003.
11. Bradley TR, Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1966;44:287-299. 112. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (1). *N Engl J Med* 1992; 327: 28-35.
12. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996; 335:1924-5.
13. Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T, Yamada Y, Kanegasaki S, Nakata K. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett* 1999; 442: 246-50.
14. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida K, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocytemacrophage colony stimulating factor. *J Exp Med* 1999; 190: 875-80.
15. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 658-62.
16. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcome. *Chest* 1998; 114: 1357-62.
17. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67-77.
18. Mazzone P, Thomassen MJ, Kavuru M. Our new understanding of pulmonary alveolar proteinosis: what an internist needs to know. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 977-84.
19. Minakata Y, Kida Y, Nakanishi H, Nishimoto T, Yukawa S. Change in cytokeratin 19 fragment level according to the severity of pulmonary alveolar proteinosis. *Intern Med* 2001; 40: 1024-7.
20. Takahashi T, Munakata M, Suzuki I, Kawakami Y. Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1294-8.
21. Nakajima M, Manabe T, Niki Y, Matsushima T. Serum KL-6 level as a monitoring marker in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 1998; 53: 809-11.
22. Births, marriages, divorces, and deaths: provisional data for 1999. *Natl Vital Stat Rep* 2001; 48: 1-2.
23. Crocker HL, Pfitzner J, Doyle IR, Hague WM, Smith BJ, Ruffin RE. Pulmonary alveolar proteinosis: two contrasting cases. *Eur Respir J* 2000; 15: 426-9.
24. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Wasserman K. Evaluation of solutions used for lung lavage in alveolar proteinosis. *Rounds of the Teaching Staff of Wadsworth Hospital Centre* 1968;11: 217-22.
25. Maygarden SJ, Iacocca MV, Funkhouser WK, Novotny DB. Pulmonary alveolar proteinosis: a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 389-95.
26. Costello JF, Moriarty DC, Branthwaite MA, Turner-Warwick M, Corrin B. Diagnosis and management of alveolar proteinosis: the role of electron microscopy. *Thorax* 1975; 30: 121-32.
27. Gilmore LB, Talley FA, Hook GER. Classification and morphometric quantification of insoluble materials from the lungs of patients with alveolar proteinosis. *Am J Pathol* 1988; 133: 252-64.
28. Davidson JM, Macleod WM. Pulmonary alveolar proteinosis. *Br J Dis Chest* 1969; 63: 13-28.
29. Moertel CG, Woolner LB, Bernatz PE. Pulmonary alveolar proteinosis: report of case. *Proc Mayo Clin* 1959; 34: 152-7.
30. Ramirez RJ, Campbell GD. Pulmonary alveolar proteinosis: endobronchial treatment. *Ann Intern Med* 1965;63:429-441.
31. Ramirez J, Kieffer RF Jr, Ball WC Jr. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819-28.
32. Wasserman K. Evaluation of solutions used for lung lavage in alveolar proteinosis. *Rounds of the Teaching Staff of Wadsworth Hospital Centre* 1968;11:217-22.
33. Kao D, Wasserman K, Costley D, Benfield JR. Advances in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:361-3.
34. Sunderland WA, Klein RL. Heparin absorption during heparin-saline lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1973; 63: 1033-4.
35. Hammon WE, McCaffree DR, Cucchiara AJ. A comparison of manual to mechanical chest percussion for clearance of alveolar material in patients with pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1993; 103: 1409-12.
36. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524-31.
37. Mazzone PJ, Sullivan EJ, Piccin R, Stoller JK, Thomassen MJ, Kavuru MS. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor therapy for pulmonary alveolar proteinosis [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A888.
38. Barraclough RM, Gillies AJ. Pulmonary alveolar proteinosis: a complete response to GM-CSF therapy. *Thorax* 2001; 56: 664-5.

Embolismo pulmonar por silicona

Reporte de caso y revisión de literatura

Silicone pulmonary embolism

Report of a case and review of the literature

Juan Carlos Martínez A.⁽¹⁾; Camilo Manrique⁽¹⁾; Oscar Sáenz⁽¹⁾; Paulina Ojeda⁽¹⁾; Nicolás Rocha⁽¹⁾; Francisco González⁽¹⁾; Rafael J. Miranda⁽¹⁾; Andrés F. López⁽¹⁾

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 24 años, con disnea súbita progresiva y antecedentes de inyecciones de silicona en regio glútea 24 horas antes del ingreso hospitalario. Al examen físico se encontraron disminuidos los ruidos respiratorios, taquipnea, en la gasimetría arterial trastorno de la oxigenación; los hallazgos de la tomografía computarizada de tórax y del lavado bronco alveolar fueron compatibles con embolismo pulmonar por silicona. La mortalidad en esta entidad es elevada debido al trastorno severo en la oxigenación y perfusión. El uso de este compuesto para fines cosméticos es, en la mayoría de los casos, practicado de manera ilegal, poniendo en riesgo la vida de los usuarios de este tipo de terapia. La evolución de este caso fue favorable.

Palabras claves: disnea, silicona, embolismo pulmonar, oxigenación, perfusión.

ABSTRACT

We present the case of a 24-year-old patient with sudden and rapidly progressive dyspnea, and a history of silicone injection in the gluteal region 24 hours before hospital admission. Physical examination showed reduced respiratory sounds and tachypnea. Arterial blood gases showed impaired oxygenation. Computed tomography and bronchoalveolar lavage were consistent with silicone pulmonary embolism. This condition has a high risk of death, due to severely altered oxygenation and perfusion. The use of silicone for cosmetic purposes is an illegal practice in the majority of cases, and is life-threatening. The evolution of this case was favorable.

Key words: dyspnea, silicone, pulmonary embolism, oxygenation, perfusion.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(2): 84-88.

REPORTE DE CASO

Se trata de un paciente masculino de 24 años de edad, natural de Florencia (Caquetá), procedente de Bogotá, cuya ocupación es trabajador sexual, quien presenta cuadro de dificultad respiratoria progresiva, hasta hacerse incapacitante, asociado a inyección ilegal de silicona en región glútea 24 horas previo a su ingreso, sin ningún otro síntoma asociado. Se desconoce el volumen de la inyección aplicada, y el paciente niega haber realizado previamente dicho procedimiento.

Antecedente de osteosíntesis de fractura de fémur izquierdo hace 6 años, Retiro de material de osteosíntesis hace 1 año.

Al examen físico paciente con taquipnea, con SV: FC 76 x min, TA 120/70, FR 24 x min, T 36.5, disminución notable de los ruidos respiratorios, predominantemente en base de hemitorax derecho.

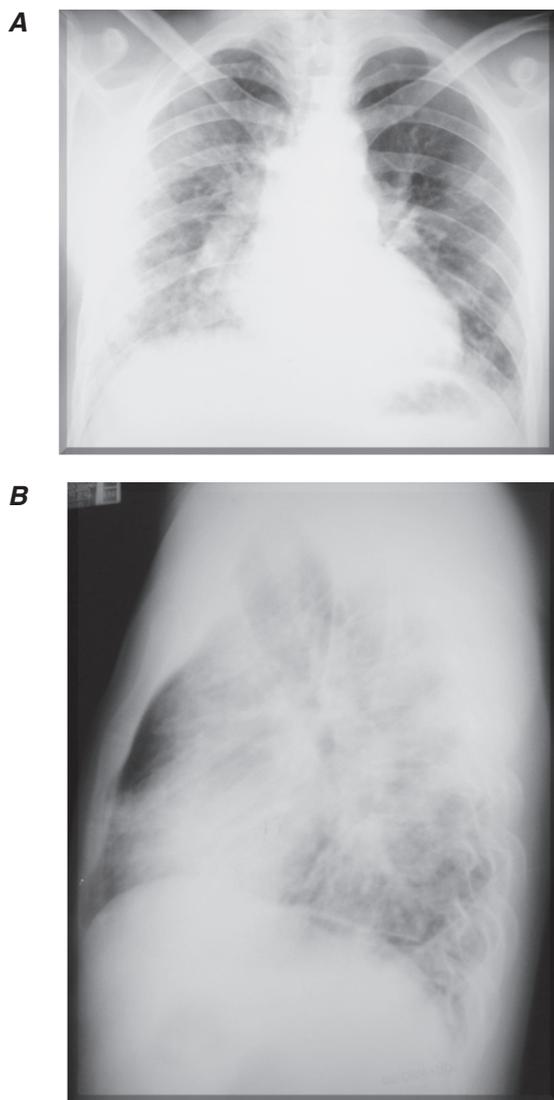
Dentro de los paraclínicos se observó en gases arteriales, trastorno de la oxigenación moderado con PAFI 245, hemograma que no mostró alteraciones, función renal y electrolitos dentro de límites normales

Se realiza radiografía de tórax que muestra radiopacidades de predominio basal y periférico, principalmente en parénquima pulmonar derecho (Figuras 1A y 1B).

(1) MD. Hospital Santa Clara E.S.E., Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Oscar Sáenz, Correo electrónico: oasma15@yahoo.com

Recibido: Julio 3 de 2009. Aceptado: Agosto 5 de 2009.



Figuras 1A y 1B. Radiografía de tórax que muestra radiopacidades de predominio basal y periférico, principalmente en parénquima pulmonar derecho.

Posteriormente se realiza tomografía computarizada de tórax con cortes de alta resolución que muestra opacidades de ocupación alveolar distribuidas en la periferia, en forma de cuña, que respeta la región medial (Figuras 2A, 2B, 2C, 2D).

Durante su hospitalización el paciente presentó deterioro de sus índices de oxigenación; sin embargo, no curso con insuficiencia respiratoria. Durante su estancia el paciente presentó ictericia con hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta, motivo por el cual se realizaron marcadores de hemólisis los cuales fueron negativos.

Posteriormente es llevado a fibrobroncoscopia, los hallazgos macroscópicos de la fibrobroncoscopia de-

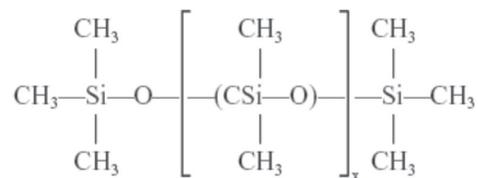
mostraron edema del árbol bronquial. Se realizó lavado bronquial y broncoalveolar que mostró gotas de grasa y macrófagos cargados de vacuolas de diferentes tamaños algunos conteniendo material extraño no birrefringente (Silicona) (Figuras 3A, 3B, 3C y 3D).

La evolución clínica fue favorable, con egreso hospitalario sin complicaciones, se decidió seguimiento ambulatorio con pruebas de serología para VIH pendientes.

DISCUSIÓN

Sílice, o dióxido de silicio, es el segundo elemento más abundante en la tierra después de carbono y está presente naturalmente, como la sílice cristalina, sílice amorfa, y silicatos. La silicona es el término para un grupo de polímeros sintéticos que consiste en una repetición de Si-O columna vertebral. El más común es la clase de silicona polidimetilsiloxano, o PDMS, un polímero sintético con una repetición de CCH₃ 2 SiO unidad (1).

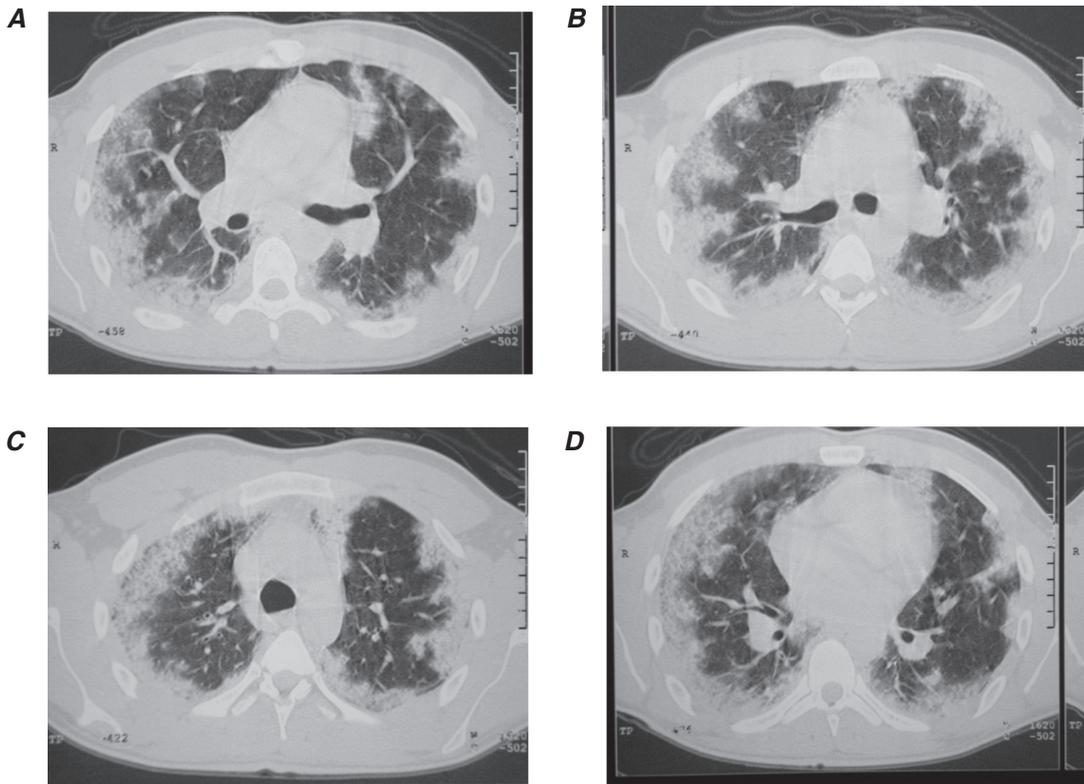
Polidimetilsiloxano polímero es un líquido cuya estructura molecular puede ser representado esquemáticamente como:



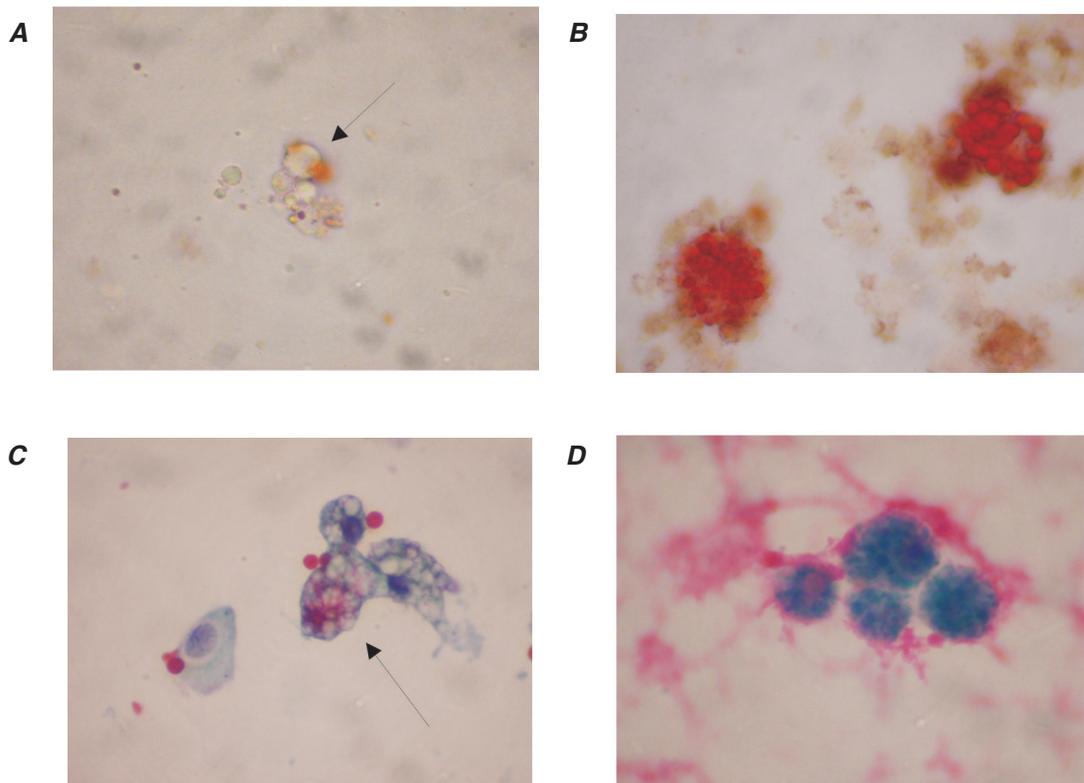
Este compuesto es conocido por tener un alto grado de estabilidad térmica, es inerte en la presencia de muchos productos químicos, y no parece cambiar con el tiempo. La experimentación y el uso clínico de silicona en forma de gomas, geles, esponjas, resinas, espumas, líquidos han sido reconocidos por varios investigadores. Mientras las siliconas se han utilizado principalmente para aplicaciones industriales, ciertos fluidos de silicona, ya sea puro o adulterados, han sido adaptados para el uso médico inyectable subcutáneo y cutáneo (1,6).

La silicona puede ser distribuida a las vísceras por obtener la entrada a la circulación general de los canales linfáticos en el lugar de inyección. Otro mecanismo propuesto es la fagocitosis por histiocitos y la disposición generalizada en el sistema reticuloendotelial (6).

La silicona se utiliza en el mundo desde hace varios años, con frecuencia para fines médicos, aumento ilegal de mama, y otros procedimientos cosméticos (3).



Figuras 2A, 2B, 2C y 2D. Tomografía computarizada de torax con cortes de alta resolución que muestra opacidades de ocupación alveolar distribuidas en la periferia, en forma de cuña, que respeta la región medial.



Figuras 3A, 3B, 3C y 3D. Lavado bronquial y broncoalveolar que mostró gotas de grasa y macrófagos cargados de vacuolas de diferentes tamaños algunos conteniendo material extraño no birrefringente (Silicona).

Desafortunadamente, las complicaciones, tanto leves y graves, puede ocurrir después del uso de silicona u otros tejidos de relleno. La embolia por silicona y la migración después de la inyección subcutánea han sido reconocidas durante muchos años, encontrándose en capilares pulmonares de «hombres transexuales» (3,5).

Los sitios más frecuentes de inyección incluyen los senos, región glútea y trocantérica, y la pared vaginal.

En la mayoría de los casos las aplicaciones se hacen en forma repetitiva. Posterior a la aplicación se practica masaje de la zona expuesta de tal forma que incrementa la presión de la sustancia en el tejido manipulado. Este incremento de la presión local induce migración de silicona y desplazamiento intravascular de la misma, originando embolismo pulmonar y sistémico (1). El embolismo pulmonar por silicona es una rara complicación potencialmente mortal y que se ha descrito tanto de las actividades ilegales de uso cosmético y de uso médico. En la actualidad, la literatura médica indica una tasa de incidencia de 1% a 2% de complicaciones, incluidos la migración de silicio, hipopigmentación de piel, hepatitis granulomatosa, mastitis, abscesos, y embolismo pulmonar (5).

Similitudes con respecto a la presentación clínica, fisiopatología, y los resultados entre esta enfermedad y el síndrome de embolia grasa han sido reportados (Figuras 4A y 4B) (2).

La sintomatología puede variar dependiendo del compromiso sistémico y pulmonar que desarrolle el paciente, aunque generalmente se presentan:

- Disnea severa de rápida evolución
- Marcado aumento del patrón respiratorio e hipoxemia
- Otros síntomas como hemoptisis o fiebre

Desde el punto de vista de función pulmonar, esta descrita la presencia de hipoperfusión y trastorno de oxigenación, determinados por gasimetría arterial y venosa percutáneas. Así mismo, se ha encontrado patrón restrictivo en la CFV y la DLCO puede estar normal o elevada. El incremento del DLCO podría estar en relación con hemorragia alveolar, ya que la hemoptisis y el sangrado están documentados. (2)

Los hallazgos tomográficos demuestran presencia de áreas de vidrio esmerilado difuso e infiltrados alveolares en parches, de predominio en la periferia (1) (Figuras 5A y 5B).

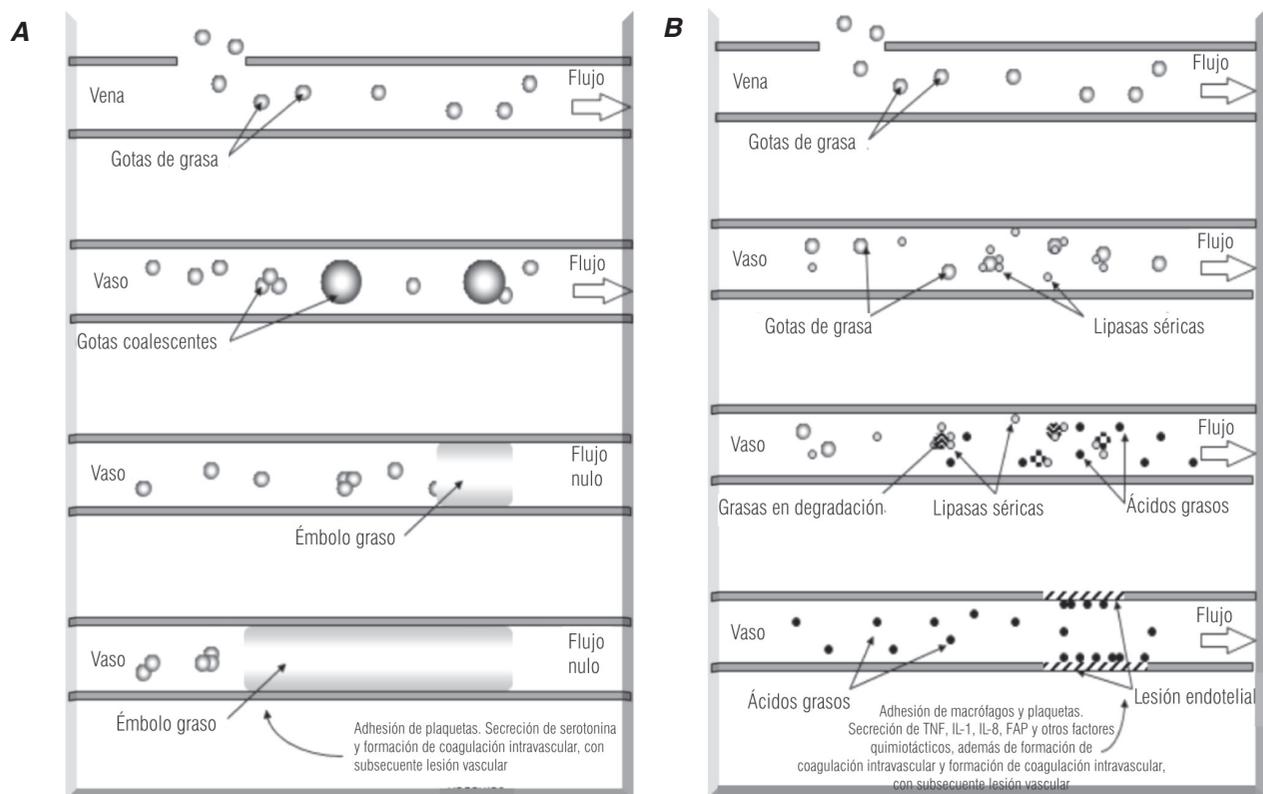


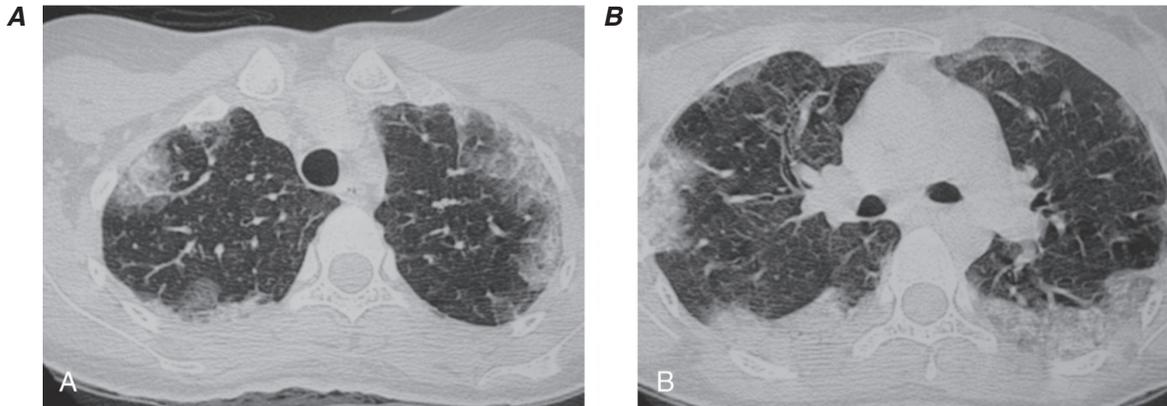
Figura 4. Fisiopatología del embolismo graso y por silicona, componente mecánico (A) y componente bioquímico (B).

Histopatológicamente se han descrito 4 patrones, los cuales pueden dividirse así:

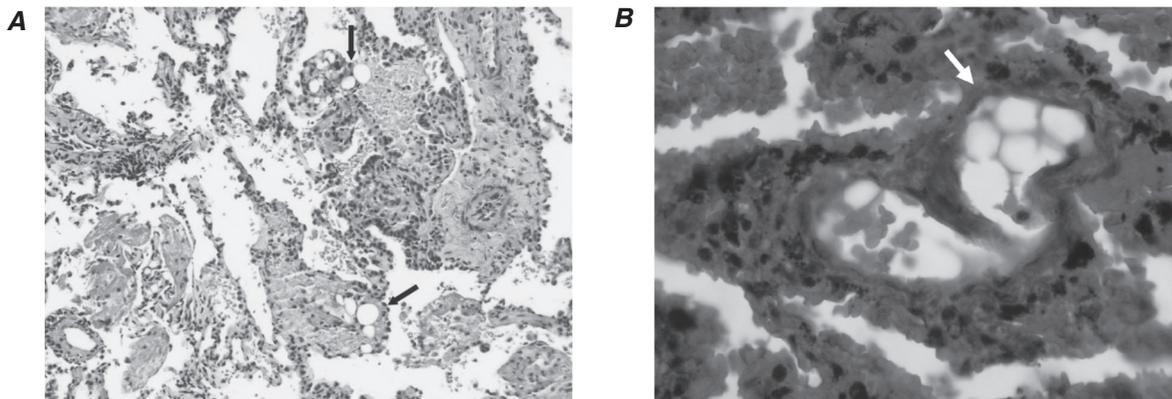
1. Émbolos de silicona intravasculares.
2. Congestión y hemorragia
3. Neumonitis aguda

4. Daño alveolar difuso

La mayoría de los casos tiene curso fatal; sin embargo los casos que no, están relacionados a bajas dosis en la inoculación, consulta temprana y uso precoz de corticoesteroides en presencia de hemorragia alveolar (2).



Figuras 5A, 5B. Hallazgos tomográficos en el embolismo pulmonar por silicona - opacidades alveolares en parche.



Figuras 6A, 6B. Hallazgos patológicos en embolismo pulmonar por silicona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Restrepo CS, Artunduaga M, Carrillo JA, Rivera AL, Ojeda P, Martínez-Jiménez S, Manzano AC, Rossi SE. Silicone pulmonary embolism: report of 10 cases and review of the literature. *J Comput Assist Tomogr.* 2009 Mar-Apr; 33(2): 233-7.
2. Andreas Schmid, Assaf Tzur, Lidiya Leshko and Bruce P. Krieger. Silicone Embolism Syndrome, A Case Report, Review of the Literature, and Comparison With Fat Embolism Syndrome. *Chest* 2005; 127: 2276-2281.
3. Eroston A. Price, Harold Schueler, and Joshua A. Perper. Massive Systemic Silicone Embolism, A Case Report and Review of Literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2006; 27: 97-102.
4. Kyung Ch, et al. Clinicopathologic Review of Pulmonary Silicone Embolism with Special Emphasis on the Resultant Histologic Diversity in the lung – A review of Five Cases -. *Yonsei Med J.* 2002; 43: 152-159
5. Villa A, Sparacio F. Severe pulmonary complications after silicone fluid injection. *Am J Emerg Med.* 2000; 18: 336-337.
6. Rodriguez MA, Martinez M, Lopez-Artiguez M, et al. Lung embolism with liquid silicone. *J Forensic Sci.* 1989; 34: 504-510.

PCCU

PULMONARY AND CRITICAL CARE UPDATE

ESTE ARTICULO ORIGINAL HA SIDO PUBLICADO EN LA SECCIÓN PCCU-Actualizaciones en Neumología y Cuidado Crítico- de la pagina web del American College of Chest Physicians -ACCP- (www.chestnet.org -<<http://www.chestnet.org/>>) Vol. 22 Capítulos 23-24 año 2008. ACCP ofrece mensualmente este programa PCCU único de educación continua en el cual un distinguido grupo editorial y expertos clínicos publican dos capítulos con información clínica actualizada precisa en temas actuales de neumología, cuidado crítico y sueño. Los objetivos principales de esta publicación son: actualización de su conocimiento en tópicos de importancia en neumología, cuidado crítico y sueño y poder aprender algunos procedimientos útiles en la práctica clínica. En su publicación original PCCU está conectado a un sistema de evaluación por medio de preguntas que brinda la posibilidad de obtención de puntos para acreditación para el sistema de Educación Médica Continuada.

Tratamiento de la Sarcoidosis

Autor: Marc A. Judson, MD, FCCP

Traducción: Álvaro Morales, MD, FCCP

El presente artículo «El tratamiento de la sarcoidosis», de Marc A. Judson, MD, FCCP, ha sido traducido y reproducido con la autorización del American College of Chest Physicians (ACCP) entidad propietaria del mismo. El ACCP, sus directores, regentes, miembros de los comités ejecutivos, sus miembros, entidades relacionadas, empleados, representantes y otros agentes, referidos conjuntamente como «ACCP» y las partes relacionadas no son responsables ni garantizan, y expresamente niegan cualquier responsabilidad por el contenido del artículo, aclarando que los conceptos emitidos son exclusivamente del autor. El contenido debe ser interpretado como tal y en ninguna forma podrá reemplazar un consejo médico ni pretende reemplazar la consulta con un profesional médico en la materia. Bajo ninguna circunstancia el ACCP y las partes relacionadas podrán ser sujetos de responsabilidades directas o indirectas, o demandas por el contenido existente en esta publicación.

OBJETIVOS

1. Reconocer las indicaciones de tratamiento de la sarcoidosis pulmonar
2. Describir el manejo farmacológico de la sarcoidosis pulmonar.
3. Identificar las indicaciones de tratamiento para la sarcoidosis extra pulmonar
4. Describir medicamentos diferentes a los cortico esteroides disponibles para el manejo de la sarcoidosis.
5. Identificar el momento en que medicamentos diferentes a los esteroides, deben ser considerados para el manejo de la sarcoidosis

Palabras clave: sarcoidosis, sarcoidosis pulmonar, sarcoidosis extra pulmonar.

El tratamiento de la sarcoidosis puede ser problemático por varias razones. Primero, hay que tener en cuenta que la sarcoidosis es una enfermedad que puede remitir en forma espontánea, por lo tanto, el tratamiento con medicamentos que pueden ser potencialmente tóxicos podría causar más problemas que beneficios, no estaría indicado y podría ser mejor dejar evolucionar la enfermedad en forma espontánea. Segundo, hay que conocer que la sarcoidosis es una enfermedad multisistémica y puede afectar cualquier órgano; por lo tanto, el tratamiento dependerá de los órganos afectados por la enfermedad. Tercero, debido a que la sarcoidosis es una enfermedad poco común, existen

pocos estudios prospectivos comparativos que permitan la estandarización del manejo. Esta revisión describe la situación actual del conocimiento de esta enfermedad y el tratamiento tanto de la sarcoidosis pulmonar como de la sarcoidosis extrapulmonar. En base al conocimiento actual limitado de la enfermedad, se describirán opciones de tratamiento, sus indicaciones, terapia específica y seguimiento de la misma.

SARCOIDOSIS PULMONAR

Definición de inicio de tratamiento

La presencia de la enfermedad no es una indicación de inicio inmediato de tratamiento. Hasta un 60% de los pacientes con sarcoidosis son asintomáticos y el diagnóstico se encuentra en forma accidental en una radiografía del tórax (1). Estos pacientes tienen un excelente pronóstico, al igual que aquellos con el denominado síndrome de Lofgren (adenopatía hiliar bilateral en RX de tórax, eritema nodoso en la piel y, frecuentemente, la presencia de fiebre y artritis), (2) quienes pueden necesitar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para el control de la artritis y de la fiebre, pero raramente requerirán manejo dirigido directamente a la sarcoidosis. Los esteroides son los medicamentos de elección cuando la sarcoidosis necesita tratamiento médico (3), es prudente evitarlos en aquellos que se encuentran asintomáticos y en quienes presentan el síndrome de Lofgren, en los cuales el pronóstico de la enfermedad es muy favorable; también en algunos con mínimo compromiso pulmonar puede haber remisión espontánea de la enfermedad. Desde el punto de vista histopatológico la inflamación granulomatosa puede resolverse sin presencia de daños permanentes. Únicamente cuando la inflamación granulomatosa lleva a fibrosis puede entonces presentarse un daño orgánico permanente. Sin embargo, la progresión a fibrosis no es inevitable. Ante la presencia de compromiso pulmonar clínico y funcional en grado leve, se deben hacer esfuerzos para no iniciar la terapia esteroidea ante la posibilidad de una mejoría espontánea de la enfermedad, evitando así la toxicidad de los corticosteroides. Si la enfermedad empeora, la terapia con esteroides puede ser entonces introducida. Si la enfermedad permanece estable, los corticosteroides pueden estar indicados para mejorar los síntomas y la función pulmonar. Algunos han sugerido que si esta situación permanece durante un periodo mayor a 6 meses sin mejoría espontánea, la terapia debería ser iniciada, otros han recomendado esperar por periodos más prolongados (4,5). Si el paciente desarrolla severa limitación pulmonar funcional obviamente el manejo con corticosteroides estará indicado.

Otra razón para tratar de retrasar el inicio de esteroides, es la evidencia que el uso de estos medicamentos favorece la reincidencia de la enfermedad (6). Una explicación para esta situación es que la inflamación granulomatosa en la sarcoidosis puede representar un intento del organismo para eliminar el o los antígenos que son los causantes de la enfermedad, hasta ahora desconocidos. Los esteroides y otros medicamentos usados para el tratamiento de la enfermedad pueden prevenir la inflamación granulomatosa y la eliminación de los antígenos, por lo tanto, una vez suspendidos los medicamentos la enfermedad puede reactivarse.

Corticosteroides

Si el clínico define la necesidad de iniciar el tratamiento de la sarcoidosis, los esteroides son el tratamiento de elección. La dosis inicial recomendada es entre 20-40 mg, de prednisona o su equivalente (7). Esta dosis es recomendada durante un periodo de 2 semanas a 3 meses y después puede ser reducida en forma gradual durante un periodo de 3 meses a una dosis de mantenimiento de 0,1-0,15 mg/kg de prednisona o su equivalente. Dentro de los siguientes 3-6 meses se puede intentar a suspender definitivamente los esteroides (3), pero la recurrencia puede llegar a ser mayor de 50% (6); en tal caso se puede reiniciar un manejo exactamente similar. Si se presenta una segunda recaída durante la reducción o supresión de los esteroides, otros medicamentos pueden elegirse, ya sea solos o en combinación con los esteroides (3) y este manejo está descrito en la Figura 1. La dosis de esteroides interdiarias – día por medio – pueden considerarse para reducir los efectos colaterales, pero estos regímenes pueden reducir la adherencia al tratamiento y no serán necesarios si se puede reducir rápidamente la dosis a la mínima de mantenimiento.

Monitoreo

El seguimiento de los pacientes con sarcoidosis no está estandarizado; debe incluir el monitoreo de signos y síntomas respiratorios y una medición objetiva de la función pulmonar, mediante espirometría y, posiblemente capacidad de difusión de CO, la cual puede ser útil si se presentan grandes variaciones ya que su medición siempre presenta frecuentes y pequeñas variaciones (8). También es importante entender que debido a las variaciones en la forma en la que el paciente realiza las espirometrías y su capacidad para lograr cumplir con los estándares de la

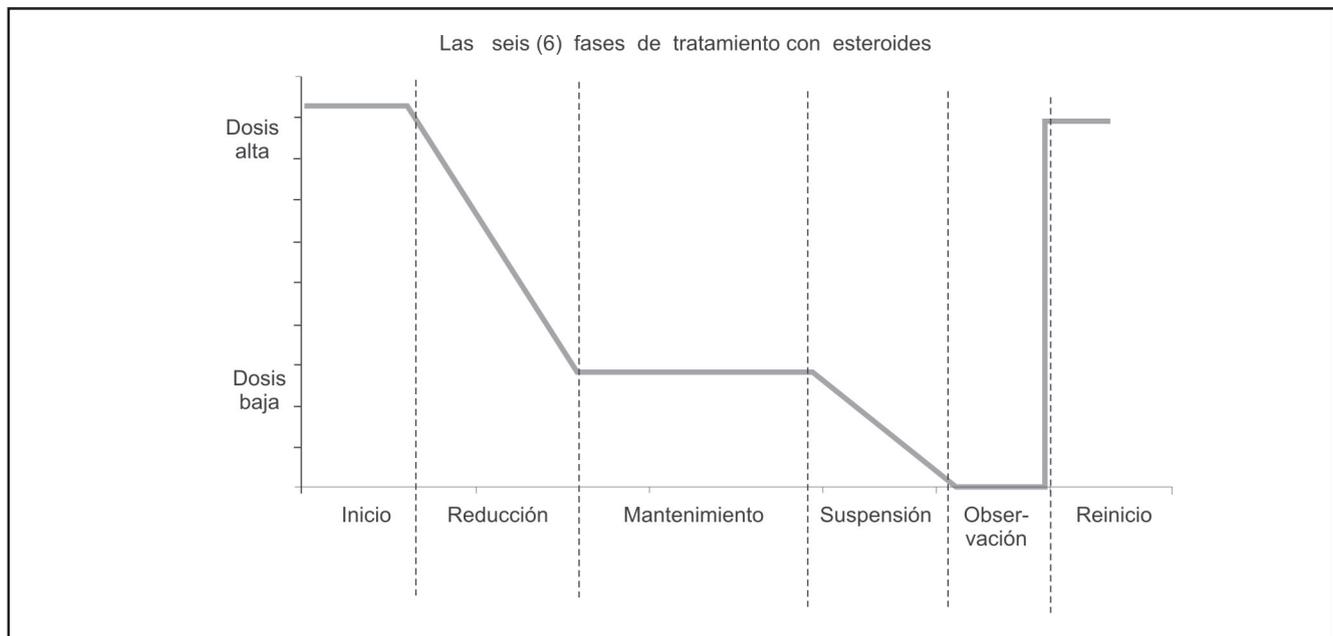


Figura 1. Las seis fases del tratamiento con esteroides en la sarcoidosis pulmonar. La dosis inicial (Fase 1) es con altas dosis de esteroides (20-40 mg) o su equivalente al día. Se reduce a una dosis de mantenimiento (Fase 2) de 0,1-0,15 mg/día de Prednisona o su equivalente. La dosis de mantenimiento (Fase 3) se continúa hasta poder definir la suspensión definitiva (Fase 4). Los pacientes deben ser controlados en forma periódica (Fase 5). La terapia debe ser reiniciada (Fase 6) si se observa recurrencia. Adaptado de Judson (3).

American Thoracic Society (ATS), los cambios observados en estas mediciones deben estar asociados a síntomas pulmonares, de lo contrario hay que observar cierto grado de escepticismo en estos resultados. En estas circunstancias, sería prudente no hacer cambios en la terapia hasta no confirmar variaciones significativas en las pruebas funcionales respiratorias. La radiografía del tórax ha sido usada para el monitoreo de la enfermedad; recientes estudios (9), usando la clasificación ILO (Oficina Laboral Internacional) ha confirmado que el puntaje se incrementa durante la exacerbación de la sarcoidosis, pero ante la observación de grandes variaciones en su interpretación, no puede usarse para el control de estos pacientes. Otro reciente estudio (10), en pacientes con sarcoidosis que recibieron infliximab, utilizó la radiología para su evaluación, encontrando que el manejo con este medicamento demostró mejorías radiológicas en pacientes que lo estaban recibiendo, en comparación con aquellos del grupo control sin el medicamento. La utilidad de este método no fue evaluada para el seguimiento individual de los pacientes con sarcoidosis. La TAC (Tomografía Axial Computarizada) del tórax detecta mejoría de las anomalías radiológicas observadas en la sarcoidosis, sin embargo, este método nunca ha sido utilizado para definir la necesidad de tratamiento o pronóstico en las grandes series de pacientes con esta enfermedad; expertos en sarcoidosis no han recomendado en forma específica la utilización de este método con estos fines (11). No es recomendado como un examen rutinario por la ATS – American Thoracic Society – la ERS – Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias – y la Asociación Mundial de Sarcoidosis y otras enfermedades respiratorias, en sus guías de manejo (7). La irradiación no es completamente trivial, por lo cual este método no debe usarse en forma rutinaria para definiciones de manejo o seguimiento.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es producida por las células epiteloides de los granulomas en la sarcoidosis (13), por lo que los niveles séricos irán paralelos a la cantidad de granulomas presentes en cada paciente (1). Sin embargo, la utilidad de su medición ha sido debatida; niveles elevados también se han encontrado en otras enfermedades granulomatosas, en hipotiroidismo (80%), cirrosis hepática (30%), diabetes mellitus (25%) (1). Los niveles iniciales de la enzima convertidora no difieren entre los pacientes que mejoran y aquellos que se deterioran (14), por lo cual su medición no debe tenerse en cuenta para definir los requerimientos de tratamiento. Los niveles son paralelos al número de granulomas presentes en un momento dado, de modo que pueden ser útiles en el seguimiento de la enfermedad, lo cual sería especialmente útil para el monitoreo de la sarcoidosis con compromiso

de áreas inaccesibles como el cerebro y los huesos. Sin embargo, hay situaciones con un relativo bajo número de granulomas pero que pueden producir enfermedades severas, como es el caso del compromiso cardiaco de la sarcoidosis, con bloqueos y arritmias muy severas; por el contrario, hay situaciones de extenso compromiso pulmonar, con gran cantidad de granulomas, que no se traducen en enfermedades graves o clínicamente significativas. Por estas razones, los niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina en forma aislada, raramente son útiles para el monitoreo de la enfermedad.

Otros tratamientos alternos a los esteroides

El compromiso pulmonar por sarcoidosis prácticamente siempre responde a los esteroides, pero otro tipo de medicamentos son necesarios para contrarrestar los efectos colaterales de estos. En la mayoría de pacientes en quienes la dosis de esteroides puede reducirse a menos de 5 mg/día de prednisona o su equivalente, los efectos colaterales van a ser mínimos. Estos pacientes requieren controles periódicos por oftalmología, para determinar la presencia de cataratas y de glaucoma, así como la práctica de densitometrías óseas para determinar el desarrollo de osteoporosis. Si es necesario administrar una dosis diaria mayor de 5 mg de prednisona o su equivalente, un medicamento alternativo a los esteroides debe considerarse. En esta situación, otros medicamentos funcionarán como *ahorradores de esteroides* y raramente serán útiles sin el acompañamiento de ellos; metotrexate y cloroquina han demostrado su utilidad como agentes coadyuvantes al uso de corticosteroides en estudios paralelos (15,16).

Recientemente, el antagonista de factor de necrosis tumoral alfa: infliximab, ha demostrado mejoría en la función pulmonar en estudio de casos y controles de pacientes con sarcoidosis pulmonar, dependiente de esteroides (17). Aquellos pacientes que recibieron infliximab, presentaron una mejoría en las cifras de FVC de un 2.5% a la semana 24, en comparación con aquellos del grupo control (p=0,038). Este es un índice menor de mejoría, pero hay que tener en cuenta que ambos grupos recibían esteroides concomitantes.

Actualmente, no hay datos completos que nos permitan recomendar en forma sistemática el uso de medicamentos alternos a esteroides en el manejo de la sarcoidosis. La selección del medicamento debe ser individual y basada en estudios limitados, referentes a su eficiencia, su costo, sus efectos colaterales y su facilidad de monitoreo de efectos colaterales. La tabla 1 muestra los medicamentos que se han utilizado en forma alterna a los esteroides para el manejo de la sarcoidosis pulmonar (19).

Tabla 1. Medicamentos alternos a esteroides para el manejo de la sarcoidosis.

Medicamento	Dosis	Efectos colaterales	Vigilancia
Metotrexate*	10-25 mg/semana	Hepáticos Hematológicos	Función hepática, ~ Cuadro hemático
Cloroquina**	250-750 mg/día	Retina	Control oftalmología
Hidrocloroquina**	200-400 mg/día		
Azatioprina	50-200 mg/día	Hepatotoxicidad Hematológicos	Función hepática, Cuadro hemático
Leflunomida	100 mg/día /3 días seguido 10-20 mg/día	Náusea Hepatotoxicidad	Función hepática
Pentoxifilina	400-1200 mg/día	Digestivo	
Ciclofosfamida	500-1000 mg.c/3-4 sem.	Hepatotoxicidad, hematológicos - cistitis, cáncer de vejiga	Función hepática Cuadro hemático Parcial de orina
Infliximab	5 mg/kg IV c/4-8 sem.	TBC - Candidiasis - Reacciones alérgicas	Tuberculina

*Acido fólico se administra concomitantemente.

**Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa debe ser evaluada. Contraindicación si hay deficiencia.

~Biopsia hepática después de una dosis acumulada de 2 g.

Enfermedad crónica, enfermedad refractaria

Hasta ahora se ha descrito el manejo inicial de la sarcoidosis. Algunos pacientes pueden desarrollar disnea crónica y alteración funcional crónica pulmonar por sarcoidosis. El desarrollo de enfermedad fibroquística terminal por sarcoidosis pulmonar es la causa de esta situación (18). Aproximadamente la mitad de los pacientes pueden finalmente ser retirados de la terapia con esteroides por no tener ya enfermedad pulmonar activa (18). El resto de los pacientes van a requerir tratamiento con esteroides para prevenir la exacerbación de la enfermedad, pero usualmente a bajas dosis (5-15 mg diarios de prednisona o su equivalente) (18). Es importante considerar otras causas de disnea crónica en pacientes con sarcoidosis pulmonar, como bronquiectasias infectadas, compromiso cardiaco por la enfermedad, miopatía por esteroides e hipertensión pulmonar (19).

SARCOIDOSIS EXTRAPULMONAR

Principios básicos de tratamiento

Es muy importante para los neumólogos estar familiarizados con las manifestaciones extrapulmonares de la sarcoidosis, ya que estas pueden ser la primera manifestación de la enfermedad o desarrollarse en el transcurso de ella. En general, la sarcoidosis extrapulmonar no va a requerir tratamiento en pacientes asintomáticos. Esto incluye condiciones tales como cifras elevadas de función hepática en pacientes asintomáticos, nódulos esplénicos observados en TAC abdominal, lesiones óseas en resonancia magnética o en gammagrafías óseas.

Hay claras excepciones a la regla anterior; el compromiso ocular por la enfermedad siempre requiere tratamiento puesto que podría originar alteraciones permanentes de la visión, el compromiso cardiaco o cerebral por la sarcoidosis puede rápidamente progresar a complicaciones graves con amenaza de la vida, por lo cual requiere tratamiento. Otras indicaciones de tratamiento son: compromiso funcional de cualquier órgano, o complicaciones que alteren la calidad de vida del paciente. En forma similar que en la sarcoidosis pulmonar, los beneficios del tratamiento deben ser considerados contra los posibles efectos colaterales de los medicamentos administrados.

Tratamiento de la sarcoidosis ocular

Debido a que inclusive la sarcoidosis ocular asintomática puede ocasionar alteraciones permanentes de la visión, todos los pacientes con sarcoidosis deben ser evaluados por el oftalmólogo. La lámpara de hendidura y el fondo de ojo son los exámenes de elección para evaluar la cámara anterior, la cámara posterior y la úvea (20). La uveítis anterior puede tratarse con esteroides tópicos (21). La dilatación pupilar es necesaria para reducir la inflamación y evitar adherencias del iris al cristalino –sinequias posteriores- (21). La presión intra ocular debe ser monitoreada para detectar complicaciones de la terapia antiinflamatoria (21). Los esteroides sistémicos son la terapia de elección para la uveítis anterior que no responde a los esteroides tópicos, administrados como gotas oftálmicas, y para la uveítis medial y posterior donde las gotas no pueden penetrar adecuadamente (21). Metotrexate (22) leflunomide (23) e infliximab (24) han demostrado su utilidad para el manejo de la sarcoidosis ocular en estudios no controlados.

La neuritis óptica es una rara manifestación de la sarcoidosis, pero es una temida complicación ya que puede significar pérdida importante o permanente de la visión (25,26). Los pacientes se presentan con un cuadro de rápida y progresiva pérdida unilateral de la visión de color (25). El examen de fondo de ojo revela papilitis, papiledema y neovascularización con atrofia del nervio óptico en forma severa, constituyéndose en una emergencia oftalmológica que requiere terapia sistémica inmediata (25).

Tratamiento de la sarcoidosis dérmica

Las lesiones dérmicas son clasificadas como específicas e inespecíficas (27); las primeras son lesiones inflamatorias granulomatosas y las segundas son lesiones inflamatorias que no muestran reacción granulomatosa cuando sin biopsiadas. El eritema nodoso es la lesión inespecífica más frecuentemente encontrada en sarcoidosis y es de tipo inflamatorio reactivo no granulomatoso; esta lesión puede ser dolorosa y asociarse a artritis, también dolorosa. Se puede tratar con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, pero en algunos casos el uso de esteroides será requerido, y las lesiones se resuelven en periodos de semanas a meses.

Las lesiones específicas de la sarcoidosis dérmica son generalmente asintomáticas, pero son incómodas para el paciente por su apariencia (27), raramente son pruriginosas o dolorosas. Aparentan máculas, pápulas, placas, parches pigmentados, nodos subcutáneos, ictiosis, úlceras, pústulas, eritrodermia y alopecias localizadas (27). El tratamiento

de estas lesiones no es requerido si se encuentran estables y no están localizadas en un área incómoda o molesta para el paciente desde el punto de vista estético. Las lesiones localizadas pueden ser tratadas con esteroides tópicos o infiltraciones; hay que recordar el uso cuidadoso de estos medicamentos en la región facial, ya que pueden producir dermatitis atrófica.

Si las lesiones son difusas, o no responden al manejo tópico, entonces el tratamiento sistémico estará indicado. En general, los corticosteroides son el medicamento de elección en el manejo de la sarcoidosis dérmica. La dosis inicial recomendada es 20-40 mg de prednisona o su equivalente (7); los esteroides deben ser reducidos gradualmente en un periodo de 3-9 meses, hasta una dosis de mantenimiento. Medicamentos alternos deben ser utilizados si el esteroide no puede ser suspendido o reducido a una mínima dosis de mantenimiento (< 10 mg/día de prednisona).

Alteraciones del metabolismo del calcio

El metabolismo del calcio se encuentra alterado en la sarcoidosis activa. Puede presentarse hipercalcemia, hipercalcemia y nefrolitiasis, pudiendo llegar a insuficiencia renal (28). La anormalidad en el metabolismo del calcio se basa en un aumento en la actividad de la 1-alfahidroxilasa en los macrófagos, que convierte la 25-hidroxi-vitamina D a 1,25-dihidroxi-vitamina D, que es la forma activa de esta vitamina (29).

El tratamiento de la hipercalcemia incluye: **1.** Mantener el volumen intravascular expandido, **2.** Reducción en la ingesta de suplementos de calcio, dieta rica en calcio y vitamina D. **3.** Reducción en la inapropiada producción de 1,25-dihidroxi-vitamina D por los macrófagos y granulomas, **4.** Reducción en la absorción intestinal de 1,25-dihidroxi-vitamina D, y reabsorción de hueso (30).

La hipercalcemia leve puede ser tratada inicialmente con las dos primeras recomendaciones: aumento de ingesta de líquidos y restricción en la ingesta de alimentos con calcio. Se debe advertir al paciente suspender alimentos con contenido de calcio y vitamina D, evitar la luz solar y consumir altas cantidades de líquidos (30).

Si los niveles de calcio están por encima de 11 mg/dl y la creatinina se encuentra elevada, o el paciente ya presenta nefrolitiasis, se indica tratamiento con medicamentos. El medicamento de elección son los corticosteroides a una dosis inicial de 20-40 mg al día de prednisona o su equivalente (30). Estos medicamentos son rápidamente eficaces y no logran una normalización de las cifras séricas de calcio después de 2 semanas de iniciado este tratamiento, debe alertar al clínico sobre la posible existencia de otra condición asociada como hiperparatiroidismo, linfoma, carcinoma o mieloma (30). Una vez la hipercalcemia es controlada, la dosis de esteroides se reduce gradualmente en un periodo de 4-6 semanas (30). Si se presentan efectos colaterales intolerables con los esteroides o no se logra controlar la hipercalcemia, cloroquina (31), hidroxiclороquina (32), o ketoconazol (33) han sido usados con buenos resultados.

El tratamiento de la neuro-sarcoidosis

El compromiso clínico del sistema nervioso central ocurre en 5%-15% de los pacientes con sarcoidosis (34). Así como sucede en otras formas de sarcoidosis, el compromiso subclínico es mucho más frecuente (35). Cualquier parte del sistema nervioso central puede llegar a ser afectada: los pares craneanos, la glándula pituitaria, el hipotálamo, las meninges, el parénquima cerebral, la médula espinal, el tallo cerebral, el área subependimial del sistema ventricular, los nervios periféricos y los vasos sanguíneos que suplen al sistema nervioso (35).

Con la posible excepción de la parálisis del séptimo par craneano (parálisis de Bell), prácticamente todas las formas de compromiso sintomático del sistema nervioso deben ser tratadas. Aunque la parálisis de Bell puede ser limitada, es prudente tratarla para tratar de revertir los síntomas de los pacientes. Los esteroides son la base del tratamiento de la neurosarcoidosis (36). La respuesta puede ser inconsistente y altas dosis son frecuentemente requeridas (37, 38). Se ha propuesto dosis iniciales de 40-80 mg/día de prednisona o su equivalente (39). Las recaídas han sido frecuentemente observadas cuando la dosis de prednisona es reducida a 20-25 mg/día (37).

Medicamentos concomitantes deben ser considerados si la dosis de Prednisona no se puede reducir a 10 mg/día, después de los primeros meses de tratamiento. La mayoría de los medicamentos no son eficientes individualmente sino que permiten reducir la dosis total de esteroides (ahorradores de esteroides). Estos medicamentos incluyen: metotrexate (40), cloroquina (41), hidroxiclороquina (41), azatioprina (42), ciclofosfamida (43), ciclosporina (42) e infliximab (45). Muchos de los estudios que incluyen estos medicamentos son con cantidades limitadas de pacientes y resultados anecdóticos: metotrexate, ciclofosfamida e infliximab parecen ser los más eficaces.

El tratamiento de la sarcoidosis cardiaca

La sarcoidosis cardiaca es potencialmente mortal. En los Estados Unidos, el compromiso cardiaco en la sarcoidosis es responsable de menos de 10% de todas las muertes por sarcoidosis (46). Muerte súbita puede suceder y la falta de tratamiento puede producir en incapacidades permanentes. La infiltración del miocardio por granulomas puede desencadenar cuadros de falla cardiaca congestiva (47). El sistema de conducción eléctrica del miocardio es especialmente vulnerable a la infiltración por granulomas y pueden, entonces, presentarse cuadros de extrasistolia ventricular, arritmias ventriculares, bloqueos de rama y muerte súbita (47, 49). El riesgo de la muerte súbita y la falla cardiaca congestiva son las complicaciones más temidas, por lo cual su presencia y evolución deben ser vigiladas muy cuidadosamente.

La biopsia endomiocárdica con presencia de granulomas no caseificantes, es el método diagnóstico principal y se usa como patrón de oro, pero será positiva en únicamente en uno de cada cuatro casos, debido a la distribución en parches de la enfermedad (50). En consecuencia, otros métodos no invasivos se han establecido para el diagnóstico de la sarcoidosis cardiaca. El electrocardiograma (49), el ecocardiograma (49), la perfusión miocárdica (51), la resonancia magnética con Gadolinio(52), la tomografía por emisión de positrones (PET) (54), son utilizados, pero no se ha hecho comparación entre ellos en forma que puedan predecir sensibilidad y especificidad. En opinión del autor, la resonancia magnética y la PET, podrán ser las más sensibles, pero no hay aún confirmación. La selección del método más confiable y que arroje mejores resultados dependerá en parte de la experiencia de los radiólogos locales.

Debido a la falta de estudios controlados, la forma de tratamiento no está completamente estandarizada. Generalmente, el manejo conlleva la combinación de medicamentos, incluyendo fármacos para el control directo de la sarcoidosis, inotropicos, anti arrítmicos, marcapasos, desfibriladores etc. En uno de los estudios más extensos, proveniente del Japón, de 95 pacientes con sarcoidosis cardiaca (47), un análisis multivariado estableció que la clase funcional (hazard ratio=7.7 New York Heart Association class; $p=0,0008$), la taquicardia ventricular sostenida (hazard ratio=7,2; $p=0,03$), y el diámetro ventricular izquierdo de final de diástole (hazard ratio=2,6 por 10 mm increase; $p=0,02$) son factores independientes predictores de mortalidad. El pronóstico fue excelente en aquellos pacientes tratados tempranamente con esteroides, antes del desarrollo de disfunción ventricular (47). A pesar que algunos expertos han recomendado la utilización de altas dosis de esteroides para el manejo de la sarcoidosis cardiaca, este estudio no demostró diferencia en desenlaces, entre pacientes que recibieron más de 40 mg/día de prednisona o su equivalente, y aquellos que recibieron menos de 30 mg/día (47). Algunos han recomendado dosis bajas de esteroides a permanencia (5-10 mg/día de prednisona o su equivalente) de por vida, para mejorar el pronóstico de esta enfermedad (55).

Los datos existentes sugieren que la sarcoidosis cardiaca sintomática debe ser manejada en forma temprana y agresiva. Los pacientes deben ser vigilados para detectar el desarrollo de la disfunción ventricular, la cual cuando se presenta obliga a incrementar la dosis de esteroides, agregar un medicamento adyuvante, y hasta considerar trasplante pulmonar si no se observa respuesta al tratamiento médico (56). Existen muy pocos estudios referentes a otros medicamentos diferentes a esteroides como alternativa para el manejo de la sarcoidosis cardiaca. Los medicamentos utilizados en forma efectiva en casos individuales y series, incluyen metotrexate (49), ciclofosfamida (49), ciclosporina (49), e infliximab (57). Este último ha sido de más difícil manejo, puesto que hay reportes del desarrollo o incremento de síndromes de falla cardiaca congestiva. Algunos estudios han sugerido incrementar la terapia inmunosupresora con la adición de hidroxiclороquina o azatioprina al metotrexate, junto con bajas dosis de esteroides para el manejo de la sarcoidosis cardiaca (58).

Las arritmias, especialmente las ventriculares, deben ser tratadas agresivamente. Amiodarona es el medicamento más utilizado pero aparece ser menos eficaz para el control de las arritmias en esta condición que en otras cardiomiopatías y se ha descrito que puede demostrar toxicidad pulmonar en pacientes con sarcoidosis pulmonar concomitante (56). Los estudios de electrofisiología usados para ayudar a seleccionar el medicamento adecuado, definir la probabilidad de eventos agudos cardiacos, definir la necesidad de la implantación de marcapasos o desfibriladores, han demostrado que su utilidad es muy limitada (58). Casos en los cuales se ha excluido compromiso de importancia del sistema de conducción, han presentado posteriormente muerte súbita, sugiriendo que la infiltración por granulomas del miocardio es un proceso cambiante y variable con el tiempo (56).

La introducción de nuevos métodos no invasivos para el estudio de la sarcoidosis cardiaca ha permitido diagnosticar casos asintomáticos y el manejo de esta situación clínica ha ocasionado dilemas terapéuticos. Un estudio ha demostrado que los pacientes con sarcoidosis cardiaca asintomática, tienen un excelente pronóstico sin tratamiento, pero esta serie de 82 casos, tiene un bajo numero de casos asintomáticos (sólo 3), contrariamente a una gran mayoría de casos con manifestaciones clínicas (59).

El tratamiento del compromiso de otros órganos por sarcoidosis

El compromiso hepático por sarcoidosis en pacientes asintomáticos no requiere tratamiento, inclusive en aquellos con pruebas de función hepática elevadas (56). Cuando se presentan síntomas como náusea, vómito, dolor en el hipocondrio derecho o fiebre como resultado del compromiso hepático, los esteroides son el medicamento de elección. Ocasionalmente, se presenta una colestasis, con ictericia, fiebre, malestar general, pérdida de peso, inapetencia, prurito y función hepática anormal. La utilización del ácido ursodeoxicólico ha sido demostrada como adyuvante con el uso de esteroides permitiendo la reducción de la dosis (60). Una presentación subdiagnosticada es el compromiso de la sarcoidosis de las vías aéreas superiores, desarrollo de granulomas en la nariz, senos paranasales, laringe, amígdalas, y lengua (61). Los esteroides son los medicamentos de elección para el manejo de la sarcoidosis del tracto respiratorio superior, pero se van a requerir altas dosis y frecuentemente la enfermedad es refractaria al tratamiento. El manejo quirúrgico debe usarse como última posibilidad, reservada para casos de compromiso severo de la vía aérea. Frecuentemente hay recurrencia postoperatoria de la enfermedad (62).

La artritis asociada a sarcoidosis, debe ser tratada con agentes anti inflamatorios no esteroideos. Los esteroides y otros inmunosupresores deben ser utilizados únicamente en casos refractarios. El compromiso esplénico, óseo, linfático periférico, mamario y otras formas de sarcoidosis requieren tratamiento únicamente si causan síntomas significativos. La tabla 2 describe varios medicamentos utilizados para el manejo de la sarcoidosis extrapulmonar.

Tabla 2. Manifestaciones y tratamiento de la sarcoidosis extrapulmonar.

		Primera línea de tratamiento	Segunda línea de tratamiento
Sarcoidosis ocular	Uveítis anterior, conjuntivitis, fotofobia. Uveitis poster. ↓ Visión Neuritis óptica, pérdida súbita de la visión o de visión a color	Corticoides tópicos en gotas C C	C, M, A, I M, A, I M, A, I
Sarcoidosis dérmica	Eritema nodoso. Lesiones localizadas Lesiones difusas	AINE CC, CI C	C C, M, H, CQ M, H, CQ, I
Sarcoidosis hepática	Asintomático función hepática ↑ Fiebre, náusea, vómito prurito, colestasis	No requiere tratamiento C C	 M, H, CQ, I M, H, CQ, I
Sarcoidosis articular	Artritis. Destrucción articular	AINE C	C, H, CQ, M, I H, CQ, M, I
Sarcoidosis cardíaca	Bloqueo cardíaco sintomático Arritmia sintomática Disfunción ventrículo izquierdo	C C C	M, CIC M, CIC M, CIC
Sarcoidosis neurológica		C	M, CIC, H, CQ, A, I
Hipercalcemia	Asintomática Ca<11 mg/dl Asintomática Ca>11 mg/dl Urolitiasis, creatinina ↑	Restricción Ca oral y líquidos abundantes C, Líquidos orales abundantes, restricción Ca oral C, Restricción Ca oral, Líquidos orales abundantes	C, H, CQ H, CQ H, CQ
Sarcoidosis sinusal	Obstrucción nasal Epistaxis, costras Disfonía Obstrucc. vía aérea.	C C C C	M M M M

C: Corticosteroides (20-40 mg/día de prednisona o equivalente). M: metotrexate. A: azatioprina. I: infliximab. CC: crema corticoide. CI: infiltración de corticoide. CQ: cloroquina. H: hidroxycloquina. CIC:ciclofosfamida. AINE: antiinflamatorio no esteroideo. ↑: aumentada. ↓:disminuida

RESUMEN

El tratamiento de la sarcoidosis no es mandatorio, ya que la enfermedad puede permanecer asintomática, sin compromiso o daño orgánico y puede resolverse sin medicamentos. La definición de tratamiento dependerá de la aparición de síntomas importantes o disfunción orgánica. Los corticosteroides son los medicamentos de elección y los fármacos adyuvantes o ahorradores de esteroides deben considerarse en caso de detectar efectos colaterales importantes o prolongación de su administración.

REFERENCIAS

1. Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 755-85.
2. Mana J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994; 61: 219-25.
3. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest* 1999; 115: 1158-65.
4. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-47.
5. Winterbauer RH, Kirtland SH, Corley DE. Treatment with corticosteroids. *Clin Chest Med* 1997; 18: 843-51.
6. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-31.
7. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-73.
8. Drummond MB, Schwartz PF, Duggan WT, et al. Intersession variability in single-breath diffusing capacity in diabetics without overt lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 225-32.
9. Judson MA, Gilbert GE, Rodgers JK, et al. The utility of the chest radiograph in diagnosing exacerbations of pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2008; 13: 97-102.
10. Drent M, Costabel U, Shipley R, et al. Changes of chest roentgenogram during double blind randomized trial of infliximab for chronic pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006; 28(Suppl 50): 111S.
11. Mana J, Teirstein AS, Mendelson DS, et al. Excessive thoracic computed tomographic scanning in sarcoidosis. *Thorax* 1995; 50: 1264-66.
12. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-84.
13. Sheffield EA. Pathology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 741-54.
14. Finkel R, Teirstein AS, Levine R, et al. Pulmonary function tests, serum angiotensin-converting enzyme levels, and clinical findings as prognostic indicators in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 665-71.
15. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846-51.
16. Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, et al. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 192-7.
17. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795-802.
18. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis: a 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 65-111.
19. Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006; 129: 1246-52.
20. Judson MA. The management of sarcoidosis by the primary care physician. *Am J Med* 2007; 120: 403-7.
21. Ohara K, Judson MA, Baughman RP. Clinical aspects of ocular sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 188-209.
22. Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 111-8.
23. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43-8.
24. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 7-11.
25. Bradley D, Baughman RP, Raymond L, et al. Ocular manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 543-8.
26. Mayers M. Ocular sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30: 257-63.
27. Marchall R, Thiers B, Judson MA. Sarcoidosis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York, NY: McGraw Hill Medical, 2008; 1484-93.
28. Sharma OP. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 535-9.

29. Bell NH, Stern PH, Pantzer E, et al. Evidence that increased circulating 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1979; 64: 218-25.
30. Sharma OP. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 220-32.
31. Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 1989; 111: 437-8.
32. Barre PE, Gascon-Barre M, Meakins JL, et al. Hydroxychloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am J Med* 1987; 82: 1259-62.
33. Conron M, Beynon HL. Ketoconazole for the treatment of refractory hypercalcemic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17:277-80.
34. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985; 42: 909-17.
35. Sharma OP, Sharma AM. Sarcoidosis of the nervous system: a clinical approach. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1317-21.
36. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, et al. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurology* 2001; 57: 927-9.
37. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis: diagnosis and management. *QJM* 1999; 92: 103-17.
38. Oksanen V. Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 283-90.
39. Sharma OP. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 1997; 112: 220-8.
40. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, et al. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1864-8.
41. Sharma OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol* 1998; 55: 1248-1254.
42. Agbogu BN, Stern BJ, Sewell C, et al. Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1995; 52: 875-9.
43. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest* 2003; 124: 2023-6.
44. Stern BJ, Schonfeld SA, Sewell C, et al. The treatment of neurosarcoidosis with cyclosporine. *Arch Neurol* 1992; 49: 1065-72.
45. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005; 127:1064-71.
46. Huang CT, Heurich AE, Sutton AL, et al. Mortality in sarcoidosis: a changing pattern of the causes of death. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 231-8.
47. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1006-10.
48. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest* 1993; 103 :253-8.
49. Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 315-34.
50. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999; 138: 299-302.
51. Chin BB, Civelek AC, Mudun A. Resting Tl-201 scintigraphy in the evaluation of myocardial sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 475-8.
52. Nakazawa A, Ikeda K, Ito Y, et al. Usefulness of dual ⁶⁷Ga and ^{99m}Tc-sestamibi single-photon-emission CT scanning in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Chest* 2004; 126: 1372-6.
53. Vignaux O, Dhote R, Duboc D, et al. Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: a 1-year follow-up study. *Chest* 2002; 122: 1895-901.
54. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004; 45: 1989-98.
55. Sekiguchi M, Yazaki Y, Isobe M, et al. Cardiac sarcoidosis: diagnostic, prognostic, and therapeutic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 495-510.
56. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 83-101.
57. Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, et al. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003; 124: 2028-31.
58. Deng JC, Baughman RP, Lynch JP III. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 513-27.
59. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands. *Chest* 2005; 128: 30-5.
60. Becheur H, Dall'osto H, Chatellier G, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on chronic intrahepatic cholestasis due to sarcoidosis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 789-91.
61. Sharma OP. Sarcoidosis of the upper respiratory tract: selected cases emphasizing diagnostic and therapeutic difficulties. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 227-33.
62. Hammond BL, Kataria YP. Nasal sarcoidosis with septal perforation. *J Otolaryngol* 1980; 9: 31-4.

CURRICULUM VITAE
Marc A. JUDSON, MD.



Country United States of America

Education

Collegiate School 1969-72

New York City, NY

Stanford University 1972-76 B.S. Mathematics 1976
 Stanford, CA

Vanderbilt University Medical School M.D. 1980
 Nashville, TN

Graduate Medical Training

Internship

Montefiore Hospital and Medical Center 1980-81
 Bronx, NY

Residencies and Post Doctoral Training

Residency

Montefiore Hospital and Medical Center 1981-83
 Bronx, NY

Fellowship in Pulmonary Medicine

Bellevue Hospital/NYU Medical Center 1983-85
 New York NY

Board Certification

Diplomate

National Board of Medical Examiners July 1, 1981

American Board of Internal Medicine September 14, 1983

Subspecialty of Pulmonary Disease November 11, 1986

Subspecialty of Critical Care Medicine November 10, 1987

Recertification, Subspecialty of Critical Care Medicine November, 1997

Advanced Cardiac Life Support ACLS Instructor, American Heart Association

Licensure New York #146534

South Carolina #12525

Faculty Appointments:

Department of Medicine, Pulmonary Division 1985-89 Assistant Professor
 WJB Dorn VA Hospital
 Columbia, SC

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine University of South Carolina School of Medicine Columbia, SC	1985-89	Assistant Professor
Department of Medicine, Pulmonary Division WJB Dorn VA Hospital Columbia, SC	1989-92	Associate Professor
Special Care Units WJB Dorn VA Hospital Columbia, SC	1991-92	Director
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine University of South Carolina School of Medicine Columbia, SC	1989-92	Associate Professor
Division of Pulmonary and critical Care Medicine	2002 - present	Professor of Medicine
	1995-2002	Associate Professor
Department of Medicine Medical University of South Carolina Charleston, SC	1992-1994	Assistant Professor
First Appointment to MUSC:	Assistant Professor	August 10, 1992
Memberships		
Fellow	American College of Chest Physicians	
Associate Member	American Thoracic Society	
State Councillor	American Thoracic Society 1992-present	
Member, Publications Policy Committee	American Thoracic Society 2006-present	
State Governor	American College of Chest Physicians 2003-present	
President	American Lung Association of South Carolina, Coastal Branch 2000-2002	
Member	South Carolina Thoracic Society	
Member, Executive Committee	World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases	
Associate Editor	Respiratory Medicine	
Editorial Board	Chest	
	World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases	
Awards, Honors:	<ul style="list-style-type: none"> - Nominee for Golden Apple Award: Humanism in Medicine, 2001 - Award for Excellence in Sarcoidosis Research, Foundation for Sarcoidosis Research, 2007 - MUSC Teaching Excellence Award (University-wide), 2008 - Nominee for Faculty Excellence Award, 2008 - Teacher of the month, December, 2008 (selected by the medical students) - Top Referee Award, 2008, the journal <i>Respirology</i> 	

PUBLICATIONS**Original Papers**

1. Hamm PG, Judson MA, Aranda CP. Diagnosis of pulmonary Kaposi's sarcoma with fiberoptic bronchoscopy and endobronchial biopsy: A report of five cases. *Cancer* 1987; 59:807-810.
2. Judson MA, Frye MD, Al-Assaad Z, Farrell JJ. The diagnosis of an intramuscular metastasis: Aid from a finding on a computerized tomography scan. *Military Med* 1990; 155:308-310.
3. Judson MA, Postic B. A chylothorax in an AIDS patient with Kaposi's sarcoma. *Sou Med J* 1990; 83:322-324.
4. Judson MA, Postic B, Weiman DS. Pneumocystis carinii pneumonia presenting as a hilar mass and cavitary lesion, an atypical presentation in a patient receiving aerosolized pentamidine prophylaxis. *Sou Med J* 1990; 83:1309-1312.
5. Judson MA, Marshall C, Beale G, Holt JB. Pneumothorax and bronchopleural fistula during treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Sou Med J* 1993; 86:1061-1063.
6. Judson MA, Ghent S, Close TP. Sarcoidosis presenting as peripheral pulmonary infiltrates. *AJR* 1993;160:1359-1360.
7. Ghent S, Judson MA, Rosansky SJ. Refractory hypotension associated with hypocalcemia and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994;23:430-432.
8. Judson MA, Sahn SA. Endobronchial lesions in HIV-infected patients. *Chest* 1994; 105:1314-1323.
9. Judson MA, Sahn SA. Mobilization of secretions in ICU patients. *Respir Care* 1994;39:213-226. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. A registry of patients with severe deficiency of alpha1-antitrypsin Design and methods. *Chest* 1994;106:1223-1232.
10. Keys TC, Judson MA, Reed CE, Sahn SA. Endobronchial HIV-associated lymphoma. *Thorax* 1994;49:525-526.
11. LeMense GP, VanBakel AB, Crumbley AJ, Judson MA. *Mycobacterium Scrofulaceum* infection presenting as lung nodules in a heart transplant patient. *Chest* 1994;106:1918-1920.
12. Judson MA. Is fluoroscopy needed for bronchoscopic lung biopsy? *J Bronchology* 1994;1:327-331.
13. Judson MA, Sperl PL. Pulmonary and Critical Care Pearls: Status asthmaticus with acute decompensation in a 27-year-old woman. *Chest* 1995;107:563-565
14. Judson MA, Sahn SA. Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. *Sem Resp Crit Care Med* 1995;16(4):346-353.
15. Judson MA, Flume PA, West DC, McFadden C, Crumbley AJ, Handy JR. The MUSC lung transplantation program: The first year's experience. *Journal South Carolina Med Assn* 1995;91(5):223-227.
16. Judson MA, Crumbley AJ, Handy JR. Dysphagia from thoracostomy tube compression of the esophagus after single lung transplantation. *Sou Med J*. 1996;89:249-250.
17. Judson MA, Sahn SA. The pleural space and organ transplantation. The state of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1153-1165.
18. Judson MA, Handy JR, Sahn SA. Pleural effusions following lung transplantation: time course, characteristics, and clinical implications. *Chest* 1996;109:1190-1194.
19. Judson MA, Handy JR, Sahn SA. Pleural effusion from acute lung rejection. *Chest* 1997;111:1128-1130.
20. Highland KB, Retalis P, Coppage L, Schabel SI, Judson MA. Is there an anatomical explanation for chest pain in patients with pulmonary sarcoidosis? *Sou Med J* 1997;90:911-914.

21. Judson MA, Hahn AB, Sahn SA. Origin of pleural cells after lung transplantation: from donor or recipient? *Chest* 1997; 112:426-429.
22. Bellum SC, Dove D, Harley RA, Greene WB, Judson MA, London L, London SD. Respiratory reovirus 1/L induction of intraluminal fibrosis - a model for the study of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Am J Path* 1997; 150:2243-2254.
23. Arney KL, Tiernan R, Judson MA. Primary pulmonary involvement of fusarium solani in a lung transplant recipient. *Chest* 1997;112:1128-1130.
24. Handy JR, Judson MA, Zellner JL. Pneumoperitoneum to treat air leaks after lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1803-1805.
25. Judson MA. Diagnosis of esophagorespiratory fistula with methylene blue. *Journal of Bronchology* 1997;4:317-316.
26. Judson MA. It's not «just a virus» anymore. (Editorial) *Chest* 1998;113:859-860.
27. Judson MA. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1998; 11:738-744.
28. Judson MA, Strange, C. Bullous sarcoidosis: a report of three cases. *Chest* 1998; 114:1474 1478.
29. Oliva S, Jantz M, Tiernan R, Cook D, Judson MA. Successful treatment of widely disseminated acanthamoebiasis: a case report. *So Med J* 1999; 92:55-57.
30. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H, ACCESS Research Group. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis, Vasc, Diffuse Lung Dis* 1999; 16:75-86
31. Marlow TJ, Krapiva PI, Schabel SI, Judson MA. The «fairy ring»: a new radiographic finding in sarcoidosis. *Chest* 1999;115:275-276
32. Arney KL, Judson MA, Sahn SA. Airway obstruction arising from blood clot: Three reports and a review of the literature. *Chest* 1999; 115:293-300
33. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest* 1999; 115:1158-1165
34. Kajdasz DK, Judson MA, Mohr LC, Lackland DT. Geographic variation in the prevalence of sarcoidosis in South Carolina: its relationship to socioeconomic status and health care indicators. *Am J Epidemiol* 1999; 150:271-278
35. Michaelsen D, Judson MA. Pulmonary and Critical Care Pearls: A 74 year old man with chronic lymphocytic leukemia, cough, and a lung mass. *Chest* 1999; 116:1798-1801
36. Mishra G, Sahai AV, Penman ID, Williams DB, Judson MA, Lewin DN, Hawes RH, Hoffman BJ. Endoscopic ultrasonography with fine needle aspiration: an accurate and simple diagnostic modality for sarcoidosis. *Endoscopy* 1999; 31:377-382
37. Judson MA. Concomitant sinusitis and acute lung rejection. *So Med J* 2000; 93:223-225
38. Judson MA. Clinical aspects of pulmonary sarcoidosis. *Journal South Carolina Med Assn* 2000; 96:9-17
39. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, Bamberger DM, Weinmann AJ, Tuazon CU, Judson MA, Platts-Mills TAE, DeGaff AC. A trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342:756-62
40. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for disease caused by aspergillus. *Clin Infect Dis* 2000; 30:696-709
41. Kajdasz DK, Lackland DT, Mohr LC, Judson MA. A current assessment of various rurally-linked exposures as potential risk factors for sarcoidosis. *Ann Epidemiol* 2001; 11:111-117

42. Mazur JE, Judson MA. A case report of a Dactylaria fungal infection in a lung transplant patient. *Chest* 2001;119:651-653.
43. Chang B, Steimel J, Moller DR, Baughman RP, Judson MA, Yeager H, Teirstein AS, Rossman MD, Rand CS. Depression in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:329-334.
44. Highland KB, Pantsari MW, Judson MA. Pulmonary and Critical Care Pearls: Pharyngitis, splenomegaly, hilar and peripheral adenopathy in a 29 year old man with acute hypoxic respiratory failure. *Chest* 2001; 119:1586-1589.
45. Judson MA, Stevens DA. Current pharmacotherapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2:1065-1071.
46. Judson MA, Uflacker R. Treatment of a solitary pulmonary sarcoidosis mass by CT guided direct intralesional injection of corticosteroid. *Chest* 2001; 120:316-317.
47. Niemer GW, Bolster MB, Buxbaum L, Judson MA. Carpal tunnel syndrome in sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc, Diffuse Lung Dis* 2001; 18:296-300.
48. Judson MA, Stevens DA. The diagnosis and management of aspergilloma (editorial). *Current Opinion in Investigational Drugs* 2001; 2:1375-1377.
49. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager, Jr. H, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1885-1889.
50. Rybicki BA, Ianuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Breznitz EA, Terrin ML, Moeller DR, Barnard J, Baughman RP, DePalo L, Hunninghake G, Johns C, Judson MA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis: a case-control etiology study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2085-2091.
51. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122:227-232.
52. Judson MA. Highly active antiretroviral therapy for HIV with tuberculosis: pardon the granuloma. *Chest* (editorial) 2002; 122:399-400.
53. Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, Moeller DR, Balkissoon R, Winget D, Judson MA. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc, Diffuse Lung Dis* 2002; 19:198-204.
54. Judson MA. Gastrointestinal, hepatic, and splenic involvement with sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:529-541.
55. Heidecker JT, Judson MA. Pleural effusion by trapped lung secondary to sarcoidosis. *South Med J* 2003; 96:510-511.
56. Judson MA. The etiologic agent of sarcoidosis: what if there isn't one? (editorial) *Chest* 2003; 124:6-8.
57. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knatterud GL, Lackland DT, Rose C, Rand CS, Baughman RP, Teirstein AS, ACCESS Research Group. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* 2003; 123:406-412.
58. Stevens DA, Moss R, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody A, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G, Cystic Fibrosis Consensus Conference. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37:S225-S264.
59. Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA. The sarcoidosis health questionnaire: a new measure of health-related quality of life for persons with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:323-329.

60. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest* 2003 124: 2023-2026.
61. Wilson MA, Judson MA, Silvestri GA, Ravenel JG. A case of primary tracheal paraganglioma. *J Bronchology* 2003; 10:125-128.
62. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, Teirstein AS, Terrin ML, Rossman MD, Yeager H, McLennan G, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki BA, Weinberger SE, Knatterud GL, Cherniak R, ACCESS Research Group. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience *Sarcoidosis, Vasc Diff Lung Dis* 2003; 20:204-211.
63. Doty JD, Judson MA. Sarcoidosis, part 1: a thorough look at the clinical aspects. *J Respir Dis.* 2004;25:31-36.
64. Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA. Health-related quality of life in persons with sarcoidosis. *Chest* 2004;125:997-1004.
65. Doty JD, Judson MA. Sarcoidosis, part 2: confirming the diagnosis and starting treatment. *J Respir Dis.* 2004;25:120-127.
66. Judson MA. Noninvasive *Aspergillus* pulmonary disease. *Sem Respir Crit Care Med* 2004; 25:203-219.
67. Wildi SM, Judson MA, Fraig M, Fickling WE, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts SS, Prasad P, Hawes RH, Wallace MB, Hoffman BJ. Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? *Thorax* 2004; 59:794-799.
68. Pauls DR, Ravenel JG, Judson MA. A Neutropenic Patient With Rapidly Progressive Lung Lesion (Radiograph of the month) *Chest* 2004 126: 1364-1367.
69. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, Terrin ML, Weinberger SE, Moller DR, McLennan G, Hunninghake G, DePalo L, Baughman RP, Iannuzzi MC, Judson MA, et al., M. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis: Environmental and Occupational Risk Factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324-30.
70. Rabin DL, Thompson B, Brown KM, Judson MA, Huang X, Lackland DT, et al. Sarcoidosis: social predictors of severity at presentation. *Eur Respir J* 2004; 24:601-608
71. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of Sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064-1071.
72. Barnard J, Rose C, Newman L, Canner M, Martyny J, McCammon C, Terrin M, Bresnitz E, Rossman M, Thompson B, Rybicki B, Weinberger SE, Moller DR, McLennan G, Hunninghake G, DePalo L, Baughman RP, Iannuzzi MC, Judson MA, Knatterud GL, Teirstein AS, Yeager H, Johns CJ, Rabin DL, Cherniak R, ACCESS Research Group. Job and Industry Classifications Associated with Sarcoidosis in A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2005; 47:226-34.
73. Judson MA. Making the decision to treat sarcoidosis. *Advance for Managers of Respiratory Care.* 2005; 14: 52-53.
74. Judson MA. Cardiac sarcoidosis: there is no instant replay. *Chest* 2005; 128:3-6 (editorial).
75. Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rabin DL, Iannuzzi MC, Rose C, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Johns* CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rybicki B, Weinberger SE, Wilkins PC, Cherniak R, ACCESS Research Group. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. *Sarcoidosis, Vasc Diff Lung Dis* 2005; 22:147-53.
76. Iannuzzi MC, Iyengar SK, Gray-McGuire C, Elston, RC, Baughman RP, Donohue JF, Hirst K, Judson MA, Kavuru MS, Maliarik MJ, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rossman MD, Teirstein AS, Rybicki BA. Genome Wide Search for Sarcoidosis Susceptibility Genes in African Americans. *Genes Immun* 2005; 6:509-18.

77. Rybicki BA, Hirst K, Iyengar SK, Barnard JG, Judson MA, Rose CS, Donohue JF, Kavuru MS, Rabin DL, Rossman MD, Baughman RP, Elston RC, Maliarik MJ, Moller DR, Newman LS, Teirstein AS, Iannuzzi MC. A Sarcoidosis Genetic Linkage Consortium: The Sarcoidosis Genetic Analysis (SAGA) Study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22:115-122.
78. Kreider MF, Christie JD, Thompson B, Newman L, Rose C, Barnard J, Bresnitz E, Judson MA, Lackland DT, Rossman MD. Relationship of environmental exposures to the clinical phenotype of sarcoidosis. *Chest* 2005; 128:207-215.
79. Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP, Rossman MD, Yeager H Jr, Moller DR; A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Writing Group. The spectrum of biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis* 2005; 22:139-46.
80. Judson MA, Silvestri J, Hartung C, Byars T, Cox CE. The Effect of Thalidomide on Corticosteroid-dependent Pulmonary Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis* 2006; 23:51-58.
81. Wasfi YS, Rose CS, Murphy JR, Silveira LJ, Grutters JC, Inoue Y, Judson MA, Maier LA. A New Tool to Assess Sarcoidosis Severity. *Chest* 2006;129:1234-1245.
82. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA, King L, Judson MA. Pleural Effusions in a Series of 181 Outpatients with Sarcoidosis. *Chest* 2006; 129:1599-1604.
83. Burris G, Fraig, Judson MA Diagnostic Dilemma: Trouble below the surface. *American J Med* 2006; 119:828-831.
84. Judson MA, Hirst K, Iyengar SK, Rybicki BA, Ghormli LE, Baughman RP, Donohue JF, Elston RC, Kavuru MS, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rossman MD, Teirstein AS, Iannuzzi MC, SAGA Study Consortium. Comparison of Sarcoidosis Phenotypes among Affected siblings. *Chest* 2006; 130:855-862.
85. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, Yeager H, Rossman M, Knatterud GL, Thompson B, ACCESS Research Group. Presenting Characteristics as Predictors of Duration of Treatment for Sarcoidosis. *Quart J* 2006; 99:307-15.
86. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, Albera C, Brutsche M, Davis G, Donohue JF, Muller-Quernheim J, Schlenker-Herceg R, Flavin S, Lo K, Oemar B, Barnathan ES. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:795-802.
87. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:83-101.
88. Judson MA, Vincent B, Huggins T, Silvestri GA, Sahn SA. Unusual presentations of pulmonary sarcoidosis: Cases from the Medical University of South Carolina. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:75-82.
89. Judson MA. Update in Office Management: The Management of Sarcoidosis by the Primary Care Physician. *Am J Med* 2007; 120:403-407.
90. Judson MA. A Proposed Solution to the Clinical Assessment of Sarcoidosis: The Sarcoidosis Three-Dimensional Assessment Instrument (STAI). *Medical Hypotheses* 2007; 68:1080-1087.
91. Bullington W, Sahn SA, Judson MA. Valproic acid induced eosinophilic pleural effusion: A case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 2007; 333:290-292.
92. Kalluri M, Judson MA. Sarcoidosis associated with an elevated serum CA 125 level: description of a case and a review of the literature. *Am J Med Sci* 2007; 334:441-443.
93. Marchell RM, Judson MA. Chronic cutaneous lesions of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007; 25:295-302
94. Garwood S, Judson MA, Silvestri GA, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2007; 132:1298-1304.

95. Panselinas E, Judson MA. Staple metalloptysis after lung resection for mycetoma: A case report and a review of the literature. *Am J Med Sci* 2008; 336:365-367.
96. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Lower EE, Lo K, Schlenker-Herceg R, Barnathan ES. Chronic Facial Sarcoidosis Including Lupus Pernio: Clinical Description and Proposed Scoring Systems. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:155-161.
97. Judson MA, Gilbert GE, Rodgers JK, Greer CF, Schabel SI. The utility of the chest radiograph in diagnosing of exacerbations of pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2008; 13:97-102.
98. Judson MA. Sarcoidosis: Clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008; 335:26-33.
99. Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. *Am J Med Sci* 2008; 335:34-39.
100. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru M, Centocor T48 investigators. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomized trial. *Eur Respir J* 2008; 31:1189-1196.
101. Victorson, DE, Cella, Judson, MA. Quality of Life Evaluation in Sarcoidosis: Current Status and Future Directions. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:470-477.
102. Gvozdenovic BS, Mihailovic-Vucinic V, Ilic-Dudvarski A, Zugic V, Judson MA. Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2008; 102:1636-1642.
103. Coffey CS, Vallejo SL, Farrar EK, Judson MA, Halstead L. Sarcoidosis Presenting as bilateral vocal cord paralysis from bilateral compression of the recurrent laryngeal nerves from thoracic adenopathy. *J Voice* (in press).
104. Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, Judson MA. The treatment of lupus pernio: The results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest* 2009; 135:468-476.
105. Kim J, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT, Prystowsky E, Prystowsky S. Cardiac Sarcoidosis. *Am Heart J* 2009; 157: 9-21.
106. Judson MA. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis after Infliximab Therapy: A Potential Mechanism Related to T-Helper Cytokine Balance. *Chest* 2009; 135:1358-1359.
107. Tanner NT, Judson MA. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Current Fungal Infection Reports* 2008; 2:199-205.
108. Baughman RP, Shipley R, Desai S, Drent, M, Judson, MA, Costabel U, du Bois RM, Kavuru M, Schlenker-Herceg R, Flavin S, Lo KH, Barnathan ES. Changes in chest roentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. *Chest* (in press).
109. Panselinas E, Rodgers JK, Judson MA. Outcome of sarcoidosis patients after cessation of infliximab treatment. *Respirology* 2009; 14:522-528.
110. Allen S, Judson MA. Vaginal involvement in a patient with sarcoidosis. *Chest* (in press).
111. Oswald-Richter KA, Culver DA, Hawkins C, Abraham S, Hajizadeh R, Shepherd BE, Jenkins CA, Judson MA, and Drake WP. Cellular responses to mycobacterial antigens are present in sarcoidosis diagnostic bronchoalveolar lavage. *Infection and Immunity* (in press).
112. Gomez M, Church LW, Judson MA. Tuberculous Mediastinal Lymphadenitis That Evolved Into Pulmonary Tuberculosis Following Transbronchial Needle Aspiration. *Respirology* (in press).
113. Mckinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson, MA. Efficacy of short course, low dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci* (in press).

Book and Monograph Chapters

1. Judson MA. Pharmacotherapy in the adult respiratory distress syndrome. *Problems in Critical Care*, WB Saunders Co., 1987; 1(3):401-412.
2. Judson MA. Clinical aspects of lung transplantation. *Clin Chest Med* 1993; 14(2):335-357.
3. Judson MA, Sahn SA. Management of airway secretions in the ICU. *Pulmonary and Critical Care Update* 1994;9(27):1-8.
4. Judson MA, Sahn SA. Pulmonary physiologic consequences of pleural disease. In: Tierney DF, ed. *Current Pulmonology* St. Louis: CV Mosby;1995;16:1-18.
5. Judson MA. Follow-up care of the lung transplant recipient. *Pulmonary and Critical Care Update* 1996;11(24):1-11.
6. Spiers J, Judson MA. A 39-year-old man with fever, chills, and productive cough 17 days following lung transplantation. In *Critical Care Pearls II* Sahn SA, Heffner JE eds 1997; 319-321.
7. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Pulmonary and Critical Care Update* 1999; 13(12):1-14.
8. Judson MA. Diagnosis and management of aspergilloma. *Pulmonary and Critical Care Update* 2002; 15(19):1-14.
9. Judson MA, Sahn SA. The pleural space and organ transplantation. In: Bouros D (ed). *Pleural Disease. Lung Biology in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker 2004. Vol. 186, pp 963-998.
10. Judson MA, Baughman RP. Sarcoidosis. In: Baughman RP, DuBois RM, Lynch JP (eds). *Diffuse Lung Disease, A Practical Approach*. Arnold Publishers, London 2004. pp 109-129.
11. Baughman RP, Highland KH, Judson MA. Illustrative Histories with Commentaries. In: Baughman RP, DuBois RM, Lynch JP (eds). *Diffuse Lung Disease, A Practical Approach*. Arnold Publishers, London 2004. Pp 265-285.
12. Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *Med Clin NA*. 2005; 89:817-828.
13. Judson MA. Hepatic and splenic sarcoidosis. In: *Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease*. Baughman RP ed. New York: Marcel Dekker. 2006; 210:571-592.
14. Judson MA. Lung transplantation for sarcoidosis. In: *Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease*. Baughman RP ed. New York: Marcel Dekker. 2006; 210:745-767.
15. Ohara K, Judson MA, Baughman RP. Clinical aspects of ocular sarcoidosis. *European Respiratory Journal Monograph* 2005; 10:188-209.
16. Judson MA. Sarcoidosis. In: *Pulmonary and Critical Care Secrets*, Mosby/Elsevier, Philadelphia, PA, Parsons PE, Heffner JE, Eds, 2006, pp. 315-322.
17. Church P, Judson MA. Paradoxical Reactions and the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. In: *Tuberculosis and Nontuberculous mycobacterial infections*, 5th Ed. Schlossberg D, ed. McGraw-Hill, New York, NY, 2006. pp. 400-411.
18. Judson MA. Sarcoidosis. *Conn's Therapy*. Rakel RE, Bope ET eds. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2006. pp 336-341.
19. Westney GE, Judson MA Racial/ethnic disparities in sarcoidosis: From genetics to socioeconomics. *Clin Chest Med* 2006; 27:453-62.
20. Judson MA. Sarcoidosis. *Conn's Therapy*. Rakel RE, Bope ET eds. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2007. pp 319-323.

21. Marchell RM, Thiers B, Judson, MA. Sarcoidosis. Fitzpatrick's Dermatology in Clinical Medicine, 7th Ed., Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ eds. McGraw-Hill, New York. 2008 pp. 1484-1493.
22. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. Clinics Chest Med 2008; 29:415-427.
23. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. Interstitial Pulmonary and Bronchiolar Disorders. Lynch JP Ed., Informa Healthcare USA, New York, New York, 2008 pp. 223-266.
24. Judson MA. Sarcoidosis. Conn's Therapy. Rakel RE, Bope ET eds. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2009 pp 274-278.

La publicación de este artículo se hace gracias a un aporte incondicional de AstraZeneca Colombia S.A.

