

# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

## JUNTA DIRECTIVA DE NEUMOMADRID

### Presidente

Pilar de Lucas Ramos

### Vicepresidente-Neumólogo

M<sup>a</sup> Josefa Díaz de Atauri y Rodríguez de los Ríos

### Vicepresidente Cirujano

#### Torácico

Yatwat Pun Tam

### Secretario

José Luis Izquierdo Alonso

### Tesorero

Pilar Navío Martín

### Vocal Congresos

Myriam Calle Rubio

### Vocal Científico

Javier J. Jareño Esteban

### Vocal Grupos de Trabajo

M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Nieto

### Vocal Pediatría

M<sup>a</sup> Carmen Martínez Carrasco

### Vocal MIR

Felipe Villar Álvarez

### Expresidente en ejercicio

Carlos Jiménez Ruiz

### Secretaría Técnica de NEUMOMADRID

Srta. Sonsoles Hernández Ayuso

Príncipe de Vergara, 112, 28002 Madrid

secretaria@neumomadrid.org

## COMITÉ DE REDACCIÓN

### Director

Esteban Pérez Rodríguez

### Codirector

Germán Peces-Barba Romero

### Redactor Jefe

Ignacio de Granda Orive

### Secretario Comité de Redacción

Javier de Miguel Díez

### Jefe Sección Neumomadrid informa

Segismundo Solano Reina

## COMITÉ ASESOR

C.J. Álvarez Martínez

C. Almonacid Sánchez

J. Flores Segovia

B. Jara Chinarro

J. Gaudó Navarro

R. Girón Moreno

J. Gómez de Terreros Caro

M. Izquierdo Patrón

J. Jareño Esteban

A. López Viña

J.M. Rodríguez González-Moro

M.J. Rodríguez Nieto

I. Sánchez Hernández

## CONSEJO EDITORIAL

A. Agustí García Navarro

J.L. Álvarez-Sala Walther

R. Álvarez-Sala Walther

J. Ancochea Bermúdez

J.L. Bravo Bravo

L. Callol Sánchez

P. Casan Clará

P. de Lucas Ramos

M.J. Díaz de Atauri y Rodríguez de los Ríos

S. Díaz Lobato

J. Echave-Sustaeta María Tomé

J. Flandes Aldeyturriaga

J. Gallardo Carrasco

J. Gómez de Terreros Sánchez

N. González Mangado

J. Hernández Hernández

J.L. Izquierdo Alonso

C.A. Jiménez Ruiz

M.A. Juretschke Moragues

N. Llobregat Poyán

A. López Encuentra

M.J. Linares Asensio

E. Mañas Baena

P. Martín Escribano

F. Morell Brodad

N. Moreno Mata

P. Navío Martín

R. Moreno Balsalobre

L. Otero García

L. Puente Maestu

Y. Pun Tam

F. Rodríguez de Castro

A. Salcedo Posadas

A. Salvatierra Velázquez

L. Sánchez Agudo

F. Sánchez Gascón

V. Sobradillo Peña

B. Steen

A. Varela de Ugarte

H. Vereza Hernando

J.L. Viejo Bañuelos

J. Villamor León

V. Villena Garrido

J. Zapatero Gaviria

## CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

P. Barnes, London, Reino Unido

J. Deslauriers, Canadá

J. Gibson, Newcastle, Reino Unido

S. Holgate, Southampton, Reino Unido

R.W. Light, Tennessee, EE.UU.

K.O. Fagerström, Helsingborg, Suecia

P.D. Stein, Detroit, EE.UU.

R. Yusen, St Louis, EE.UU.

© NEUMOMADRID

Soporte Válido: 279-R-CM

ISSN 1576-9895

Depósito Legal M-43136-2000

Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

### Periodicidad

6 números al año

### Suscripción anual

Profesionales: 53,86 €; Instituciones: 84,15 €; Extranjero (sin IVA): 90,75 €

### Suscripciones

NEUMOMADRID. Tel. 915 643 525. secretaria@neumomadrid.org

### Edición

ERGON. Revista de Patología Respiratoria.

C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

<http://www.ergon.es>

# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

VOLUMEN 8 NÚMERO 3 • JULIO-SEPTIEMBRE 2005

## SUMARIO

### Editorial

- Papel de los virus en la neumonía grave. *M.A. Juretschke Moragues* 279
- La biopsia transbronquial: ¿una técnica pasada de moda? *E. de Miguel Poch* 281

### Artículos Originales

- Linfangioleiomiomatosis (LAM): mirando al futuro. *E. Antón, A. Casanova, J. Ancochea* 283
- Utilidad de un cuestionario sobre factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa. *D. Jiménez, D. Martí, G. Díaz, B. Paz, C. Escobar, M. Castro, I. Fernández-Navamuel, M. Valle* 291
- Seguimiento durante los años 1998 a 2001 de una población de trabajadores de la Comunidad Autónoma de Madrid, con exposición laboral a amianto. *M.J. Buendía García, M.J. Callejas Berdonés, C. Pindado Rodríguez* 295

### Imagen del mes

- Opacidades nodulares y alveolares múltiples en varón no fumador. *J. Jareño Esteban, F.R. Villegas Fernández, A. Rodero Baños, V. Gallego Rodríguez, M.A. de Castro Rey, L. Callol Sánchez* 303
- Disnea en mujer con antecedentes de plomaje pulmonar. *B. Steen, M. García-Salmones, A. Ramos, M. Izquierdo, M.J. Linares* 305

### Notas Clínicas

- Derrame pleural bilateral como primera manifestación de un lupus eritematoso sistémico. *M. Gil López, V. Amiano Giraldo, J. de Miguel Díez, M.P. Resano Barrio, S. Sánchez Ruiz, J.S. Filgueira Rubio* 307
- Síndrome de distrés respiratorio del adulto secundario a neumonía neumocócica en paciente con etilismo crónico. *A. Naranjo, P. Alonso, C. Torrecilla, E. Antón, Z. Al Nakeeb, A. Casanova, R.M. Girón* 309

### Selección bibliográfica

- Tabaquismo. *Grupo de Trabajo de Tabaquismo de Neumomadrid* 312

### X Curso Neumomadrid (1ª Parte) Infecciones respiratorias

- La infección respiratoria *versus* colonización en las enfermedades pulmonares crónicas. *L. Máz Carro* 315
- Exacerbación infecciosa de la EPOC. *J.M. Rodríguez González-Moro* 317
- Neumonía: factores pronósticos. *R. Menéndez* 322
- Influencia de las resistencias bacterianas en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *O. Rajas Naranjo* 324

### Comentario de Libros

- Baum's textbook of pulmonary diseases. (J.D. Crapo, J. Glassroth, J. Karlinsky, T.E. King Jr.). *J.R. Donado Uña* 328

### Neumomadrid informa

- S. Solano Reina* 329

# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

VOLUME 8 NUMBER 3 • JULY-SEPTEMBER 2005

## SUMMARY

---

### Editorial

- Role of viruses in serious pneumonia. *M.A. Juretschke Moragues* 279  
Transbronchial biopsy: an outdated technique? *E. de Miguel Poch* 281
- 

### Original Articles

- Lymphangioliomyomatosis (LAM): looking at the future. *E. Antón, A. Casanova, J. Ancochea* 283  
Utility of a questionnaire on risk factors for venous thromboembolic disease. *D. Jiménez, D. Martí, G. Díaz, B. Paz, C. Escobar, M. Castro, I. Fernández-Navamuel, M. Valle* 291  
Follow-up during the years 1998 to 2001 of a population of workers in the Regional Community of Madrid, with work exposure to asbestos. *M.J. Buendía García, M.J. Callejas Berdonés, C. Pindado Rodríguez* 295
- 

### Image of the month

- Nodular opacities and multiple alveolars in non-smoking male. *J. Jareño Esteban, F.R. Villegas Fernández, A. Rodero Baños, V. Gallego Rodríguez, M.A. de Castro Rey, L. Callol Sánchez* 303  
Women with background of pulmonary plumbage. *B. Steen, M. García-Salmones, A. Ramos, M. Izquierdo, M.J. Linares* 305
- 

### Clinical Notes

- Bilateral pleural effusion as first manifestation of a systemic erythematous lupus. *M. Gil López, V. Amiano Giraldo, J. de Miguel Díez, M.P. Resano Barrio, S. Sánchez Ruíz, J.S. Filgueira Rubio* 307  
Adult respiratory distress syndrome secondary to pneumococcal pneumonia in patient with chronic alcoholism. *A. Naranjo, P. Alonso, C. Torrecilla, E. Antón, Z. Al Nakeeb, A. Casanova, R.M. Girón.* 309
- 

### Bibliographic Selection

- Smoking. *Grupo de Trabajo de Tabaquismo de Neumomadrid* 312
- 

### X Neumomadrid Course (1<sup>st</sup> part) Respiratory infections

- Respiratory infection versus colonization of chronic pulmonary diseases. *L. Máiz Carro* 315  
Infectious exacerbation of COPD. *J.M. Rodríguez González-Moro* 317  
Pneumonia: prognostic factors. *R. Menéndez* 322  
Influence of bacterial resistances in the treatment of community acquired pneumonia. *O. Rajas Naranjo* 324
- 

### Books

- Baum's textbook of pulmonary diseases. (J.D. Crapo, J. Glassroth, J. Karlinsky, T.E. King Jr.). *J.R. Donado Uña* 328
- 

### Neumomadrid reports

- S. Solano Reina* 329

## Papel de los virus en la neumonía grave

M.A. Juretschke Moragues

*Servicio de Neumología. Hospital de Getafe. Madrid*

El manejo inicial de la neumonía en el adulto, tanto la adquirida en la comunidad (NAC) como la intrahospitalaria, depende de los patógenos más probables y de la gravedad de la infección. La dificultad y el retraso del diagnóstico microbiológico, que en las distintas series consiguen filiar menos de un 50% de los casos y no de entrada, ha llevado a las distintas sociedades científicas a desarrollar guías para el tratamiento más adecuado y sentar normas para la obtención de muestras y manejo de estos enfermos<sup>1,2</sup>. El posible papel patógeno de los virus se relega en estas guías a pequeños párrafos, no recomendándose el cultivo rutinario para virus, salvo en épocas apropiadas<sup>1</sup> y circunstancias de epidemia<sup>2</sup>, aunque se comenta la existencia documentada de casos de neumonía, incluso grave, por virus.

En la población infantil el papel de los virus como causantes de neumonía está, en cambio, claramente definido y se relaciona con la edad del enfermo, siendo éstos la causa más frecuente en el grupo de edad preescolar<sup>3</sup>. También en la población inmunodeprimida la etiología viral de las neumonías es creciente y están establecidas las pautas de diagnóstico y tratamiento. Los virus respiratorios comunes, que agrupan el respiratorio sincitial, influenza A y B y parainfluenza, son responsables de la mayoría de las infecciones virales respiratorias no citomegalovirus en trasplantados de médula ósea y se encuentran hasta en un tercio de estos enfermos si son hospitalizados con infecciones respiratorias agudas<sup>4</sup>.

Por otra parte, si se revisan los casos diagnosticados de neumonía causada por virus respiratorio sincitial, ésta aparece entre otros colectivos en personas mayores y/o con comorbilidad cardiorrespiratoria y representa un riesgo importante de muerte en estos pacientes<sup>5</sup>.

Hemos asistido en los últimos años a la aparición de nuevas enfermedades infecciosas que se definían en su mayoría por la afectación respiratoria y por estar causadas por virus (SARS, *avian influenza*, hantavirus, etc.). Las características epidémicas de estas infecciones y la gran morbi-mortalidad asociada han impulsado el desarrollo de técnicas diagnósticas y el interés de la comunidad médica por los tratamientos antivirales y las pautas de tratamiento más adecuadas para enfrentarse a ellas.

Si hacemos abstracción de las epidemias y nos centramos en casos aislados o en el contexto de las "avalanchas" de infeccio-

nes respiratorias diversas que inciden en las poblaciones a nuestro cargo en los meses invernales, ¿qué papel real juegan los virus en este contexto? Frecuentemente hablamos de procesos gripales pero, de hecho, nuestros enfermos con procesos graves y hospitalizados casi uniformemente reciben tratamiento antibiótico de amplio espectro y raramente son evaluados para detectar infecciones por virus.

Ante la aparición de procesos respiratorios de evolución rápida y grave sin germen detectable, ¿hasta qué punto indagamos sobre una posible causa viral y tenemos pautas y metodología para el diagnóstico precoz, antes de desechar la posibilidad de infección respiratoria y catalogar el proceso como neumonía intersticial aguda?

Beckham et al. realizan un estudio con serología, cultivo y PCR, en muestras respiratorias y de sangre de enfermos con EPOC y enfermedad aguda respiratoria. Usan preparados para detectar picornavirus, coronavirus 229E y OC43, influenza A y B, virus respiratorio sincitial (VRS), parainfluenza 1-3, adenovirus y metapneumovirus, encontrando que con esta metodología aumentaba significativamente el número de virus identificado en estos episodios que llegaba al 41,8% de episodios, siendo los más frecuentes los picornavirus (20,1%), los influenza (8,2%) y los coronavirus (8,2%)<sup>6</sup>.

Por otro lado, en una revisión de los aislamientos y cultivos virales en muestras de lavado broncoalveolar realizadas en un gran hospital universitario suizo durante 5 años no se encontraron casos en enfermos no inmunodeprimidos<sup>7</sup>, aunque en un enfermo la inmunodepresión radicaba en que padecía EPOC. Es de recalcar que, en el grupo de enfermos en que se instauró tratamiento antiviral, no se produjeron muertes. Ante la evidente ausencia de datos fiables sobre la utilidad de tratamientos antivirales o inmunomoduladores en enfermos inmunocompetentes con neumonía viral, Cheng et al.<sup>8</sup> revisan todas las publicaciones de casos y series con datos sobre tratamientos y resultados. Concluyen que, aparentemente, la combinación de un antiviral efectivo y corticoides se asocia con mejores resultados, mientras que el tratamiento corticoide en ausencia de antiviral eficaz en algunos casos podría resultar contraproducente, y reclaman la realización de ensayos randomizados. Asimismo, llaman la atención sobre el corto espacio de tiempo en el que la carga viral alcanza su pico limitando la efectividad de los antivirales a los 2-3 días tras el inicio de síntomas en los casos de influenza A y VRS. En los enfermos con SARS el pico se al-

**Correspondencia:** M.A. Juretschke Moragues, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Getafe, Ctra. de Toledo km 12,5 - 28905 Getafe (Madrid)

canzó a los 10 días y presentaba un área bajo la curva muy grande que se correlacionó con la importante mortalidad. Este comportamiento diferente podría explicarse por la ausencia de anticuerpos adaptativos hasta ese momento, dado que se carecía de inmunidad innata.

Además, en los pacientes que sobrevivieron al SARS a los seis meses aún se hallaban alteraciones funcionales respiratorias considerables y limitaciones físicas severas, estas últimas probablemente de causa multifactorial<sup>9</sup>.

Estamos por tanto ante la paradójica situación de saber que aparecen neumonías graves causadas por virus, dentro y fuera del contexto de epidemias que tendrían que ser tratadas precozmente con antivirales y corticoides para reducir su alta morbimortalidad, teniendo pocos recursos accesibles para su detección precoz y tratamiento eficaz. ¿Debemos seguir aplicando la indicación de sólo pensar en procesos virales cuando la neumonía no se resuelve o tenga una evolución tórpida?<sup>10</sup> ¿No habremos en ese momento perdido la oportunidad de un tratamiento eficaz? Los próximos años nos traerán sin duda nuevas técnicas diagnósticas y estudios validados que nos permitan colocar las neumonías virales en su justa categoría.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. 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.
2. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
3. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am Fam Physician* 2004; 70(5): 899-908.
4. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary Complications of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 22-48.
5. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly Persons. *J Infect Dis* 2004; 189-233.
6. Beckham JD, Cadena A, LIN J, Piedra PA, Glezen WP, et al. Respiratory Viral Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Infect* 2005; 50(4): 322-30.
7. Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, Kolarova L, et al. Respiratory Viruses and Severe Lower Respiratory Tract Complications in Hospitalized Patients. *CHEST* 2004; 125: 1033-9.
8. Cheng VCC, Tsang BSF, Wu AKL, Chu CM, Yuen KY. Medical Treatment of Viral Pneumonia Including SARS in Immunocompetent Adult. *J Infect* 2004; 49: 262-73.
9. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) on Pulmonary Function, functional Capacity and Quality of Life in a Cohort of Survivors. *Thorax* 2005; 60: 401-9.
10. Weyers CHM, Leeper KV. Nonresolving Pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26: 143-58.

# La biopsia transbronquial: ¿una técnica pasada de moda?

E. de Miguel Poch

*Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid*

Una de las principales contribuciones de la broncoscopia en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares es la posibilidad de obtener muestras de tejido pulmonar sin necesidad de utilizar métodos quirúrgicos. La primera *biopsia pulmonar transbroncoscópica* fue realizada por el Dr. Howard Andersen en 1963, usando un broncoscopio rígido. Tras practicar el procedimiento en un modelo animal, realizó una biopsia pulmonar en un paciente que presentaba un patrón miliar difuso en ambos pulmones. Obtuvo biopsias del lóbulo inferior derecho que demostraron la presencia de un adenocarcinoma<sup>1</sup>. Dos años después, Andersen<sup>2</sup> publicó el resultado de la técnica en 13 pacientes con enfermedad pulmonar difusa. Obtuvo tejido pulmonar en 11 de los 13 pacientes, y se consideró clínicamente útil en los 11 casos. En 1972, el mismo Andersen publicó una serie de 450 pacientes con enfermedad pulmonar difusa a los que realizó biopsias pulmonares transbroncoscópicas, y en los que obtuvo tejido pulmonar en el 84% de los casos<sup>3</sup>.

En 1968, Sigheto Ikeda introdujo el broncofibroscopio flexible, que en los años siguientes se convertiría en un instrumento básico en el estudio de las patologías bronco-pulmonares. La técnica de la biopsia pulmonar transbroncoscópica fue aplicada a la nueva tecnología por Levin<sup>4</sup> en 1974, describiendo la técnica con el nombre de biopsia pulmonar transbronquial. Posteriormente Zavala<sup>5</sup> sienta las bases técnicas y los procedimientos de seguridad. Desde entonces la biopsia pulmonar transbroncoscópica o biopsia pulmonar transbronquial, o biopsia transbronquial (BTB), que es el término que más se utiliza en la actualidad, se convirtió en una técnica generalizada en todas las unidades de endoscopia respiratoria.

El prefijo “trans”, que significa “al otro lado” o “a través de”, se refería en la denominación inicial al hecho de que la biopsia se realizaba “a través del broncoscopio”. La denominación “transbronquial”, “a través del bronquio”, debería ser reservado a la punción-aspiración con aguja, que atraviesa el bronquio para acceder a lesiones situadas fuera de él. En cualquier caso, el término está tan establecido que creo que estas líneas no dejan de ser más que disquisiciones semánticas.

La BTB se refiere a la técnica por la que pueden obtenerse biopsias del parénquima pulmonar a través de un broncoscopio.

En la actualidad el término se suele aplicar también a la obtención de muestras de biopsia de lesiones periféricas, en regiones no visibles mediante el broncoscopio, nódulos periféricos, masas, cavidades o infiltrados localizados, que son englobadas bajo el término de “lesiones pulmonares focales”. En muchos de estos casos la biopsia no obtiene tejido pulmonar pues muchas de estas lesiones dependen de la mucosa bronquial y son sencillamente biopsias bronquiales distales.

De forma general, la BTB está indicada en el estudio de anomalías radiológicas que se presentan en forma de lesiones difusas o localizadas, cuyo diagnóstico no es posible mediante otras técnicas menos invasivas. Las contraindicaciones absolutas de la BTB son la negación del consentimiento del paciente o sus familiares y la falta de disponibilidad de personal con experiencia o del utillaje necesario. Como en todo procedimiento médico invasivo, la mayoría de las contraindicaciones para la BTB son relativas, y debe valorarse en cada paciente el balance riesgo-beneficio de la prueba. Lo más importante es reconocer las situaciones relacionadas con un mayor riesgo, que son: falta de colaboración por parte del paciente, uremia, hipertensión arterial pulmonar y obstrucción de vena cava superior o diátesis hemorrágica<sup>2</sup>. Las complicaciones principales de la BTB son el neumotórax y la hemorragia. El neumotórax ocurre en menos del 1% de los casos si se realiza bajo control fluoroscópico, y la hemorragia en menos del 2%<sup>6</sup>. Las mayores hemorragias ocurren en pacientes con plaquetopenia inferior a 50.000/ $\mu$ l, uremia mayor de 30 mg/dl o creatinina por encima de 3 mg/dl. Las alteraciones de la coagulación deben ser corregidas antes de realizar una BTB. En la evaluación previa a la broncoscopia es muy importante reseñar la medicación que sigue el paciente, dado que cada vez es más frecuente el uso de fármacos antiagregantes. Si se prevé realizar una BTB se recomienda suspender esta medicación 5-7 días antes de la técnica. En pacientes sometidos a ventilación mecánica existe un alto riesgo de neumotórax tras la toma de BTB, por lo que en estas circunstancias debe realizarse sólo en pacientes muy seleccionados.

Todavía existe cierta controversia sobre la necesidad del uso de control fluoroscópico para la realización de la BTB. Es evidente que, para el diagnóstico de lesiones focales, la fluoroscopia es fundamental para la localización de la lesión. Pero, aun en el caso de lesiones difusas, la fluoroscopia nos permite realizar la BTB con mayor eficacia y seguridad, teniendo en todo momento el control de la localización de la pinza y su apertura y, en de-

**Correspondencia:** Dr. Eduardo de Miguel Poch, Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Carretera de Andalucía, km. 5.400. 28041 Madrid

finitiva, mejorando la rentabilidad diagnóstica y minimizando la posibilidad de neumotórax. La fluoroscopia también es útil para la evaluación post-BTB de la eventualidad de un neumotórax.

No todas las unidades de endoscopia respiratoria de nuestro país disponen de un aparato de fluoroscopia. El problema principal es el coste del equipo y la infraestructura, pues se precisa de un blindaje plomado de la sala. Además, el broncoscopista debe disponer de los conocimientos teóricos y prácticos para el manejo del equipo de fluoroscopia, y las normas de protección para minimizar la exposición al paciente y al personal médico y auxiliar.

La rentabilidad de la BTB varía en relación con la patología estudiada. En lesiones difusas permite obtener muestras del parénquima pulmonar para su estudio histológico. Sin embargo, a diferencia del lavado broncoalveolar (LBA), que teóricamente explora un amplio volumen pulmonar, con la BTB se obtienen pequeños fragmentos de tejido pulmonar. Esto puede limitar su rendimiento diagnóstico a patologías con lesiones histológicas específicas. Así, la rentabilidad de la BTB es alta en tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neoplasias, sarcoidosis, proteinosis alveolar, neumonía eosinofílica y beriliosis. La BTB puede aportar el diagnóstico aunque con una rentabilidad menor en histiocitosis X, amiloidosis, granulomatosis de Wegener, linfoma pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial linfocítica o bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. En la fibrosis pulmonar idiopática y colagenopatías la BTB no suele ser diagnóstica, aunque su mayor utilidad es la de descartar otras patologías.

En lesiones focales, la BTB con control fluoroscópico es una técnica de gran utilidad, con una rentabilidad cercana al 70%<sup>7,8</sup>. En el nódulo pulmonar solitario (NPS), la rentabilidad diagnóstica de la BTB varía en las series publicadas del 20-80% dependiendo principalmente del tamaño definido del nódulo, su localización, la existencia de lesión endobronquial o del signo del bronquio positivo y la prevalencia de malignidad en las series estudiadas<sup>9</sup>.

El desarrollo de nuevas técnicas no broncoscópicas, como la TAC de alta resolución, la tomografía por emisión de positrones (PET), broncoscópicas como la punción transbronquial o LBA, o quirúrgicas como la vídeo-toracoscopia, han hecho disminuir las indicaciones de BTB en muchos centros. Existe, además, en la actualidad un debate abierto sobre el papel de la fibrobroncoscopia (FB) en la evaluación del NPS, habiéndose afirmado que la FB no aporta beneficio preoperatorio medible al paciente, pues no obvia la necesidad de cirugía<sup>10</sup>. Por otro lado, se afirma que la sensibilidad de la FB es alta para la enfermedad endobronquial y pobre para las lesiones periféricas menores de 20 mm de diámetro por lo que, por debajo de este tamaño, la indicación diagnóstica sería la punción transtorácica o la toracotomía.

En nuestra experiencia, pendiente de publicar, la rentabilidad diagnóstica total de la BTB en nódulos o masas pulmonares ( $\leq 60$  mm) es del 62%, y en lesiones malignas es del 79%. En este estudio, realizado sobre 112 pacientes, la prevalencia de malignidad fue del 77%, y no encontramos diferencia significativa en la

rentabilidad de la BTB cuando se comparaba por tamaño del NPS. El diagnóstico histológico del NPS es de gran importancia. En las lesiones benignas se evita un procedimiento quirúrgico, y en las lesiones malignas la FB permite su estadificación prequirúrgica mediante la valoración de la movilidad de cuerdas vocales, la existencia de extensión endobronquial y lesiones sincrónicas endobronquiales, y el estudio de adenopatías mediastínicas mediante la punción transbronquial.

En definitiva, la BTB no es una técnica pasada de moda, sino que aún se mantiene como una de las técnicas más útiles en el diagnóstico de lesiones pulmonares difusas o focales periféricas. No hay duda de que es una técnica de difícil aprendizaje, y para obtener una alta rentabilidad se requiere un entrenamiento continuado. Además, requiere un utillaje caro que precisa de un manejo especializado. Sin embargo, utilizándola adecuadamente, la BTB permite evitar la realización de exploraciones más invasivas, con mayor morbilidad y coste económico<sup>7</sup>. Las nuevas técnicas de imagen o de punción tienen un gran valor complementario a la BTB. La TAC permite una mejor localización de la lesión y la punción transbronquial y transtorácica pueden ayudar a obtener muestras en lesiones con difícil acceso bronquial<sup>11</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen HA, Fontana RS, Harrison EG Jr. Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse lung disease. *Dis Chest* 1965; 48: 187-92.
2. McDougall JC, Cortese DA. Bronchoscopic lung biopsy. En: *Bronchoscopy*. Prakash UBS, editor. New York: Raven Press Ltd. 1994. p. 141-6.
3. Andersen HA, Fontana RS. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases: technique and results in 450 cases. *Chest* 1972; 62(2): 125-8.
4. Levin DC, Wicks AB, Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. *Am Rev Resp Dis* 1974; 110: 4-12.
5. Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: Techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest* 1975; 68: 12-9.
6. Hernández Blasco L, Sánchez Hernández IM, Villena Garrido V, de Miguel Poch E, Núñez Delgado M, Alfaro Abreu J. *Chest* 1991; 99: 562-5. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients.
7. Haro Estarriol M, Rubio Goday M, Vizcaya Sánchez M, Baldo Pardo X, Casamitja Sot MT, Sebastián Quetglas F. Biopsia pulmonar broncoscópica con fluoroscopia en lesiones pulmonares localizadas. Estudio de 164 casos. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 483-8.
8. Disdier C, Sánchez de Cos J, Ferrando L, Hernández JM, Masa JF, Martín MJ, et al. Rentabilidad de la punción transbronquial en neoplasias pulmonares periféricas. *Arch Bronconeumol* 1994; 30 (Suppl 1): 128.
9. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000; 117: 1049-54.
10. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD, American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 89S-96S.
11. Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, Baldelli S, Zuccatosta L, Gussella P. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases. *Chest* 1995; 108: 131-7.

## Linfangioleiomiomatosis (LAM): mirando al futuro

E. Antón, A. Casanova, J. Ancochea<sup>1</sup>, en representación del Grupo de Trabajo EPID-Madrid de Neumomadrid

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara (se estima que existen en el mundo 100.000 pacientes con LAM) que afecta a mujeres en edad fértil y que se caracteriza por la proliferación anormal de la musculatura lisa pulmonar (músculo liso peribronquiolar, perivascular y perilinfático) y la posible afectación de otros órganos como riñón, útero y de los ganglios linfáticos.

La perspectiva histórica de la enfermedad parte de las pioneras aportaciones de Lautenbacher (1918) y Von Stössel (1937), pasando por la primera descripción anatomopatológica detallada de la LAM (Corrin et al., 1975), hasta llegar a las distintas series y registros de pacientes de diferentes países en la década de los 90 y, finalmente, los estudios genéticos (2000), la caracterización funcional de la proteína (2001) y el inicio de ensayos clínicos multicéntricos (2004) en la búsqueda de un tratamiento eficaz que evite que la LAM evolucione hasta la destrucción pulmonar microquística difusa y el desarrollo de insuficiencia respiratoria grave.

Pueden distinguirse una forma de LAM aislada o esporádica y otra asociada al complejo esclerosis tuberosa (TSC), síndrome neurocutáneo autosómico dominante, ligado a mutaciones en los genes TSC1 y TSC2.

Además de los síntomas propios de las neumopatías intersticiales, un patrón obstructivo y/o restrictivo funcional respiratorio, y los hallazgos de la TACAR torácica, que pueden ser característicos, la LAM se asocia con frecuencia a neumotórax recidivante (65%), angioliomas renales (60%), quilotórax (25%), hemoptisis (20%) y, con menos frecuencia, ascitis quilosa, derrame pleuropericárdico y quíluria.

El diagnóstico puede establecerse a partir de la biopsia transbronquial, dado que las células musculares lisas en la LAM expresan marcadores como el anticuerpo monoclonal HMB45, además de ser positivas para actina y miosina.

En base a la sugerida base hormonal de la LAM, se han utilizado diferentes pautas terapéuticas como la ooforectomía y el tratamiento con antiestrógenos como el tamoxifeno (actualmente no recomendado), progestágenos como acetato de medroxiprogesterona, GnRH y terapias combinadas, con resultados variables y parciales.

Sí deben tratarse precozmente las complicaciones como quilotórax y neumotórax recurrente (pleurodesis), la hemoptisis franca (embolización), la insuficiencia respiratoria (oxigenoterapia) y el espasmo bronquial (broncodilatadores). En casos seleccionados, el trasplante pulmonar puede ser una alternativa, a pesar del riesgo de aparición de linfangiolipomas en el pulmón trasplantado.

En el momento actual, resulta necesario profundizar en los aspectos biológicos, celulares y moleculares, de la LAM (considerada una enfermedad progresiva asociada a pérdida de TSC2) y en la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas más eficaces. En este sentido, se han iniciado dos ensayos clínicos con rapamicina, coordinados por el Dr. Frank McCormack, de la Universidad de Cincinnati, que incluyen series amplias de pacientes con LAM, y en el que participan investigadores estadounidenses y de diferentes países europeos.

**Palabras clave:** Linfangioleiomiomatosis; Angiomioliopoma; Neumotórax; Rapamicina.

---

*Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease (it is estimated that there are 100,000 patients with LAM in the world) that affects women with child bearing potential and that is characterized by abnormal proliferation of the smooth musculature of the lung (smooth peribronchiolar, perivascular and perilymphatic muscle) and the possible involvement of other organs such as the kidney, uterus and lymph nodes.*

*The historic perspective of the disease begins with the pioneer contributions of Lautenbacher (1918) and Von Stössel (1937), going from the first detailed anatomopathological description of LAM (Corrin et al., 1975) to the different series and registries of patients from different countries in the 1990's and finally the genetic studies (2000), the functional characterization of the protein (2001) and the onset of multicenter clinical trials (2004) in search for an effective*



treatment that prevents LAM from evolving towards diffuse microcystic pulmonary destruction and the development of serious respiratory failure.

One form of isolated or sporadic LAM and another associated to the tuberous sclerosis complex (TSC), dominant autosomal neurocutaneous syndrome, linked to mutations in the TSC1 and TSC2 genes can be distinguished.

Besides the characteristic symptoms of interstitial pneumopathies, an obstructive and/or restriction functional respiratory pattern and the findings of thoracic high resolution CT, that can be characteristic, the LAM is often associated to recurrent pneumothorax (65%), renal angioliomas (60%), chylothorax (25%), hemoptysis (20%) and, less frequently, chylous ascitis, pleuropericardial effusion and chyluria.

The diagnosis can be established with transbronchial biopsy, given that the smooth muscle cells in the LAM express markers such as the monoclonal antibody HMB45, besides being positive for actin and myosin.

Based on the suggested hormonal base of LAM, different therapeutic regimes have been used such as oophorectomy and treatment with antiestrogens such as tamoxifen (presently not recommended), progestagens such as medroxyprogesterone acetate, GnRH and combined therapies, with variable and partial results.

Complications such as chylothorax and recurrent pneumothorax (pleurodesis), frank hemoptysis (embolization), respiratory failure (oxygen therapy) and bronchial spasm (bronchodilators) should be treated early. In selected cases, pulmonary transplantation may be an alternative, in spite of the risk of appearance of lymphangioliomas in the transplanted lung.

At present, it is necessary to go into greater depth on biological, cellular and molecular aspects of LAM (considered a progressive disease associated to loss of TSC2) and on the need to find more effective therapeutic alternatives. In this sense, two clinical trials with Rapamycin, coordinated by Dr. Frank McCormack of the University of Cincinnati, have been initiated. They include large series of patients with LAM, in which investigators from the United States and from different European countries participate.

**Key words:** Lymphangioliomyomatosis; Angiomyolioma; Pneumothorax; Rapamycin.

## INTRODUCCIÓN

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar rara que afecta a mujeres jóvenes en edad fértil. Se caracteriza por la proliferación de células musculares lisas atípicas ("células LAM") en el intersticio pulmonar y alrededor de las estructuras broncovasculares y por la formación de quistes a nivel del parénquima, lo que conlleva una pérdida progresiva de la función pulmonar<sup>1,2</sup>. Se distinguen 2 tipos de LAM, una forma esporádica con afectación exclusivamente pulmonar (LAM esporádica) y otra asociada a esclerosis tuberosa. En cuanto al pronóstico, las series clásicas estiman una supervivencia media de 10 años desde el diagnóstico. Sin embargo, estudios más recientes como el de Johnson et al., han encontrado una supervivencia mayor<sup>3</sup>.

Debido a su baja prevalencia, es una enfermedad bastante desconocida, que suele diagnosticarse de forma errónea como asma, bronquitis crónica u otras enfermedades del tracto respiratorio. Además, los síntomas pueden aparecer antes de que la enfermedad sea detectable en la radiografía de tórax, por lo que el diagnóstico suele ser tardío.

No se conocen las verdaderas incidencia y prevalencia de la LAM. En Estados Unidos, Francia y Reino Unido, se han identificado aproximadamente 720, 80 y 60 pacientes, respectivamente, lo que indicaría una prevalencia mínima de 2-6 casos por millón de mujeres.

En España, actualmente, se está llevando a cabo el Registro Español de LAM (Tabla I), auspiciado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Hasta la fecha se han incluido alrededor de 30 casos que han sido aportados por 18 centros de 8 Comunidades Autónomas y Andorra (Tabla II).

## PATOGENIA

La LAM se considera una enfermedad hamartomatosa producida por la proliferación de células musculares lisas atípicas alrededor de estructuras broncovasculares y en el intersticio pul-

monar, que se asocia con la formación de múltiples quistes aéreos<sup>4</sup>. Estas células se cree que derivan de células perivasculares. Su proliferación alrededor de estructuras bronquiales parece ser el origen de la obstrucción de la vía aérea, con la consiguiente dilatación de los espacios aéreos. Cuando la infiltración es alrededor de los vasos linfáticos o sanguíneos, también se produce su obstrucción y posterior rotura, que puede dar lugar a la formación de un derrame pleural de tipo quiloso, si la rotura es de los vasos linfáticos o del conducto torácico, o bien a leves sangrados, raramente hemoptisis masiva, si se produce rotura de vasos sanguíneos.

Los quistes pulmonares reflejan una dilatación de los espacios aéreos, de un tamaño comprendido entre 0,5 y 2 cm. Se asocian a una hiperplasia de neumocitos tipo II y a la destrucción de la matriz extracelular. Esta hiperplasia de neumocitos tipo II puede producirse en pacientes con esclerosis tuberosa con o sin LAM.

La célula característica de la linfangioleiomiomatosis es la célula LAM, una célula muscular lisa atípica en la que se han encontrado mutaciones en genes que regulan el ciclo celular. La LAM-esporádica se asocia a mutaciones somáticas del gen TSC2, que codifica la tuberina. La pérdida de funciones de esta proteína produce un defecto en el control del ciclo celular que hace que la célula repita la fase S sin entrar en fase M. En la LAM asociada a esclerosis tuberosa las mutaciones en los genes TSC1 y 2 (hamartina y tuberina, respectivamente) se encuentran en la línea germinal, afectando a todas las células del organismo. Las células LAM presentes en ambos tipos de enfermedades son idénticas, como también lo son las que se encuentran en el pulmón y en los angiomioliomas (AML) renales.

Al microscopio se observan dos tipos de células LAM que se disponen formando nódulos en el parénquima pulmonar y alrededor de los vasos. Las células más pequeñas y redondeadas se localizan centralmente y las células más grandes, de tipo epitelioide, se localizan en la periferia. Según algunos estudios, la replicación tendría lugar en la región central del nódulo y; según se diferenciase, emigrarían hacia la periferia.



**TABLA I.** Linfangioleiomiomatosis: hoja de recogida de datos (continuación)

Difusión:	SI / NO	DLCO alta / baja / normal
GAB:	SI / NO	Insuficiencia respiratoria: Si / no
Prueba de la marcha 6 minutos :	SI / NO	
Lavado broncoalveolar	SI / NO	
Biopsia transbronquial	SI / NO	
Biopsia pulmonar abierta	SI / NO	
Actina: Positivo/ Negativo	Miosina: Positivo/ Negativo	
Receptores de estrógenos: Positivo/ Negativo	HMB 45: Positivo/ Negativo	
Progesterona: Positivo/ Negativo		
<b>Diagnóstico</b>		
Diagnóstico clínico:	Cierto / Probable	
Diagnóstico histológico:	SI / NO	
Tratamiento actual:		
1. Medroxiprogesterona:	SI / NO	
2. Tamoxifeno	SI / NO	
3. Ooforectomía	SI / NO	
4. Trasplante	SI / NO	
5. OCD	SI / NO	
Exitus	SI / NO; Tiempo de supervivencia desde el inicio _____ meses.	

**TABLA II.** Registro Español de Linfangioleiomiomatosis: centros participantes a 1 de julio de 2005 (por orden de casos aportados)

H. U. 12 de Octubre, Madrid (5)  
H. Juan Canalejo, La Coruña (4)  
H. U. La Princesa, Madrid (3)  
H. U. Doctor Negrín, Las Palmas (3)  
H. U. Clínico San Carlos, Madrid (3)  
H. U. Ramón y Cajal, Madrid (3)  
H. Ntra. Sra. Candelaria, Tenerife (2)  
H. Clinic, Barcelona (2)  
Compl. Hosp. de León (1)  
H. Móstoles, Madrid (1)  
H. San Llatzer, Palma de Mallorca (1)  
H. de Terrasa, Barcelona (1)  
H. Dr. Peset, Valencia (1)  
H. de Sagunto, Valencia (1)  
H. Ntra. Sra. de Meritxell, Andorra (1)  
Otros:  
H. U. Virgen del Rocío, Sevilla  
H. U. Reina Sofía, Córdoba  
H. Fundación Alcorcón, Madrid

Típicamente, las células LAM se tiñen positivamente con actina y miosina y reaccionan con un anticuerpo monoclonal específico, el HMB-45, que reconoce la proteína gp-100 y las distingue de otras células musculares lisas que se encuentran en procesos pulmonares distintos de la LAM<sup>5</sup>. Estas células presentan también receptores para estrógenos y progesterona, lo que sugiere un control hormonal.

Actualmente existen varias hipótesis sobre la etiología de la enfermedad. La mutación del gen TSC2 produce una alteración o déficit de tuberina. En estudios *in vitro* recientes se ha visto que esta mutación produce la activación de la proteína p70S6K, implicada en la regulación del ciclo celular, que produciría la hiperfosforilación de la proteína ribosomal S6<sup>6</sup>. La activación de estas proteínas es necesaria para la síntesis del aparato translacional celular, principalmente ribosomas<sup>7</sup>. Estas alteraciones se producen tanto si la mutación del TSC2 es homocigota como heterocigota, siendo las consecuencias más severas si se pierden los dos alelos.

Las metaloproteinasas también se han relacionado con la enfermedad, al encontrarse elevadas en el tejido pulmonar de pacientes con LAM. Estas metaloproteinasas (MMP), principalmente MMP-2 y MMP-9, degradan la matriz extracelular (MEC).

Recientemente, Evans et al. en un estudio realizado *in vitro* con biopsias pulmonares de pacientes con LAM ha observado un aumento de TGFβ1, una potente citocina que estimula el crecimiento celular y la síntesis de la MEC, en zonas del pulmón afectadas con LAM. Este hallazgo avala la hipótesis de que, quizás, uno de los factores implicados en la proliferación de las células LAM sea el TGFβ1, ya implicado en otras enfermedades pulmonares intersticiales<sup>8</sup>.

Otro factor relacionado con la patogenia de la LAM es el factor de respuesta sérica (SRF) que se encuentra anormalmente elevado en las células LAM. El SRF activa a la MMP-2 y MMP-14, que degradan la MEC, y disminuye el TIMP-3, un inhibidor de las metaloproteinasas<sup>9</sup>. La MMP-14 contribuiría a la destrucción de la MEC activando a la MMP-2.

La regulación hormonal de las células LAM por estrógenos y progesterona es un hecho constatado en numerosos trabajos, pero son necesarios más estudios que engloben todas estas líneas de

investigación y lleguen a dilucidar cómo interaccionan todas estas vías metabólicas.

## CLÍNICA

La edad media al diagnóstico de LAM está en torno a los 35 años, con un periodo sintomático previo de 3 a 5 años. Aparece casi exclusivamente en mujeres jóvenes en edad fértil, aunque hay descrito algún caso esporádico en mujeres postmenopáusicas<sup>10</sup> y, excepcionalmente, en varones. La forma de presentación más frecuente es la disnea de esfuerzo, que aparece hasta en el 80% de las pacientes, evolucionando con el tiempo a disnea de reposo. El neumotórax espontáneo es la complicación más importante<sup>11</sup>. Suele ser recidivante y en ocasiones bilateral, siendo necesaria con frecuencia la pleurodesis para su tratamiento. Otros síntomas menos frecuentes son la tos seca y el dolor torácico, que puede asociarse al neumotórax o puede tener características inespecíficas. La hemoptisis es menos frecuente y suele ser debida a un sangrado alveolar pequeño y focal, siendo rara la hemorragia alveolar difusa. Es consecuencia de la obstrucción y posterior rotura de los vasos sanguíneos por la proliferación de células musculares lisas alrededor de los mismos.

Una complicación muy característica de la LAM es el derrame pleural quiloso que, aunque menos frecuente, nos debe hacer sospechar esta enfermedad. Se produce por la obstrucción del conducto torácico o por la rotura de vasos linfáticos a la pleura o al mediastino por la proliferación de células musculares lisas. Puede ser unilateral o bilateral y el volumen varía de unas pacientes a otras<sup>12</sup>. También se pueden producir, aunque con mucha menos frecuencia, ascitis quilosa, quilopericardio y quiluria.

El 50% de las pacientes con LAM esporádica tienen angiomiolipomas renales, que son hamartomas compuestos por grasa, células musculares lisas y vasos sanguíneos, también presentes en la esclerosis tuberosa (80%)<sup>13,14</sup>. Es la lesión abdominal más frecuente y generalmente no alteran la función renal. La mayoría de las pacientes presentan un angiomiolipoma renal único aunque, en raras ocasiones, puede haber afectación bilateral. Generalmente son asintomáticos pero, a veces, pueden sangrar y ser necesaria su embolización, o bien su extirpación, si su tamaño es excesivo. Otras formas de afectación abdominal son la linfadenopatía abdominal y los leiomiomas uterinos.

Otra complicación de la enfermedad es la osteoporosis, que puede ser debida al déficit de estrógenos, como consecuencia del tratamiento, o a la propia enfermedad pulmonar<sup>15</sup>. La osteoporosis se correlaciona con la gravedad del proceso y con la edad y requiere evaluaciones periódicas con densitometría ósea y, en ocasiones, tratamiento con bifosfonatos.

La LAM asociada a esclerosis tuberosa es similar a la LAM esporádica aunque las complicaciones son menos frecuentes y los síntomas, más leves. Por ello, la prevalencia de LAM en pacientes con esclerosis tuberosa es mayor de lo que se pensaba ya que muchas pacientes se encuentran asintomáticas y la enfermedad se diagnostica por pruebas de imagen.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LAM suele retrasarse varios años principalmente por la falta de sospecha de la enfermedad. Antes de su diagnóstico definitivo, las pacientes suelen ser erróneamente etiquetadas de asma o EPOC. Tras una historia de varios años de evolución de disnea y, en muchas ocasiones, varios episodios de neumotórax, se llega por fin al diagnóstico de LAM. Por tanto, la

enfermedad debe sospecharse en toda mujer joven no fumadora con disnea, enfisema e historia de neumotórax.

Para el diagnóstico de LAM hay que realizar una adecuada anamnesis que incluya la historia de tabaquismo, el uso de anti-conceptivos orales y los antecedentes familiares de esclerosis tuberosa.

Las pruebas complementarias más útiles en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad son las pruebas funcionales respiratorias, las pruebas de imagen, principalmente la TACAR, y la biopsia pulmonar. En cuanto a las determinaciones analíticas rutinarias, suelen ser normales y no existen alteraciones específicas.

Característicamente, la enfermedad se presenta con un patrón obstructivo, con disminución del FEV<sub>1</sub> y FVC<sup>16</sup>. En el 25% de los casos, la obstrucción es reversible con broncodilatación. El patrón restrictivo o mixto generalmente es secundario a procesos diagnóstico-terapéuticos como toracotomía o pleurodesis. Debido a la obstrucción al flujo aéreo, existe hiperinsuflación, aumento del volumen residual (VR) y del cociente entre VR y la capacidad pulmonar total (TLC). Con la evolución de la enfermedad podemos observar en la gasometría arterial una elevación del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno e hipoxemia, que es más grave a mayor afectación pulmonar, siendo la hipercapnia excepcional incluso en estadios avanzados. Frecuentemente, la capacidad de difusión de monóxido de carbono está disminuida.

La radiografía de tórax es inespecífica y puede ser normal, incluso en estadios avanzados de la enfermedad, o presentar un patrón intersticial. También puede observarse un aumento del volumen pulmonar, neumotórax, quilotórax o líneas B de Kerley por obstrucción de los vasos linfáticos. La prueba de imagen, fundamental en el diagnóstico de LAM, es la TACAR, en la que se observan múltiples quistes de pared fina distribuidos en todos los campos pulmonares delimitados por parénquima normal<sup>17</sup>. Existe una correlación entre la extensión de estos quistes pulmonares en la TAC y la afectación de las pruebas de función respiratoria<sup>18</sup>. El estudio radiológico debe incluir la TAC abdominal para descartar la existencia de angiomiolipomas renales, ascitis quilosa o linfadenopatía y se recomienda realizar, al menos en una ocasión, una TAC cerebral a todas las pacientes con LAM esporádica para descartar fenómenos típicos de la esclerosis tuberosa como el astrocitoma de células gigantes subependimales o los nódulos subependimales.

La prueba definitiva en el diagnóstico de LAM es la biopsia pulmonar, que puede obtenerse en la fibrobroncoscopia por medio de una biopsia transbronquial, pudiendo ser necesario recurrir a la toracotomía o videotoracoscopia para obtener las muestras. Al microscopio, se observa infiltración por células musculares lisas atípicas del parénquima pulmonar, vías aéreas, vasos linfáticos y vasos sanguíneos junto con quistes aéreos. Las células LAM típicas se tiñen positivamente con actina, miosina, desmina y el anticuerpo HMB-45.

La biopsia pulmonar puede no ser necesaria si la clínica es compatible y la TAC torácica, característica. Si es necesaria, el método más adecuado es la biopsia por videotoracoscopia.

Para un diagnóstico precoz de la enfermedad, algunos autores consideran que se debería realizar una TACAR a toda mujer no fumadora con disnea e historia de neumotórax ya que, si bien es cierto que el neumotórax espontáneo es más frecuente que la LAM, éste es muy raro en mujeres no fumadoras. Otra posibilidad para un diagnóstico más temprano sería la realización de prue-

bas de función pulmonar a aquellas mujeres que hayan presentado un neumotórax.

## TRATAMIENTO

Durante años, el tratamiento de la LAM se ha centrado en el uso de terapia antiestrogénica, debido a que se presenta en mujeres jóvenes en edad fértil y a que empeora durante la gestación o con la ingesta de anticonceptivos orales. Sin embargo, no se conoce con exactitud el papel que juegan los estrógenos en la patogénesis de la enfermedad.

La mayoría de los autores coinciden en no tratar a las pacientes con LAM asintomáticas. La administración de progesterona (tanto por vía oral -10 ó 20 mg/día- como intramuscular -400 mg/mensual o bimensual-), análogos GnRH, tamoxifeno y el tratamiento quirúrgico mediante ooforectomía bilateral constituyen actualmente las alternativas terapéuticas más postuladas en la LAM, en un intento de enlentecer el deterioro progresivo de la función pulmonar. En 1989, Eliasson et al., en su meta-análisis sobre 30 casos publicados previamente, concluyeron que el tratamiento con ooforectomía, progesterona o ambos, constituían las terapias más efectivas en la LAM y que conllevaban una mejoría o estabilización de la enfermedad en la mayoría de los casos<sup>19</sup>. Sin embargo, estudios más recientes no han observado beneficios clínicos con ninguno de ellos, salvo en un subgrupo reducido de pacientes. Urban et al., en su estudio sobre 69 pacientes con LAM, administraron terapia hormonal a 57 pacientes (progesterona, progesterona y tamoxifeno u ooforectomía) y vieron que sólo en 4 de ellos se obtenía una mejoría mayor o igual del 15% en el valor del FEV<sub>1</sub><sup>20</sup>. En otro estudio reciente, se administró progesterona frente a placebo a 275 pacientes con LAM y se compararon variables de función pulmonar (DLCO y FEV<sub>1</sub>), con el objetivo de determinar si la progesterona enlentecía el deterioro de la misma. Teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio retrospectivo, los autores concluyen que la administración de progesterona no enlentece el deterioro de la función pulmonar en la LAM<sup>21</sup>.

Actualmente, no se recomienda la ooforectomía, dado que los beneficios reales se desconocen y que incrementa el riesgo de afectación ósea y cardíaca. Por lo tanto, ante la ausencia de una terapia realmente eficaz, médicos y pacientes deberían tomar las decisiones de forma conjunta tras discutir y analizar los riesgos y las limitaciones de los datos disponibles hasta la fecha.

El tratamiento con broncodilatadores debe ser considerado en pacientes con LAM que tienen prueba broncodilatadora positiva. En estadios finales de la enfermedad, cuando existe hipoxemia, la oxigenoterapia continua domiciliaria podría prolongar la vida de estas pacientes. La fisioterapia respiratoria parece ser particularmente útil en esta población de mujeres jóvenes, aunque no se han llevado a cabo estudios que demuestren un aumento de la tolerancia al ejercicio.

El embarazo en pacientes con LAM es un tema controvertido. Se ha podido comprobar que muchas mujeres con LAM experimentan un marcado empeoramiento de la función pulmonar durante el embarazo lo que, asociado a la limitada expectativa de vida de estas pacientes, hace que sea necesario individualizar cada caso.

Alrededor del 65% de las pacientes con LAM presentan uno o más neumotórax durante el curso de la enfermedad. Actualmente, se recomienda la realización de pleurodesis ante un primer neumotórax ya que la recurrencia aparece en el 70% de los casos.

Otra complicación relativamente frecuente es el quilotórax, cuyo tratamiento varía dependiendo de la cuantía y repercusión clínica del mismo. En quilotórax pequeños, suele ser suficiente con la realización de toracocentesis. Sin embargo, en quilotórax recurrentes puede ser necesaria la realización de pleurodesis o pleuroectomía<sup>12</sup>.

El trasplante de pulmón constituye la única opción terapéutica en la fase final de la enfermedad. Debería considerarse ante un valor del FEV<sub>1</sub> menor o igual al 30% del predicho en las pruebas de función pulmonar. Pechet et al., en su estudio sobre 14 pacientes con LAM trasplantados, obtuvieron una supervivencia del 100, 90 y 69% al año, 2 años y 5 años, respectivamente<sup>22</sup>. El estudio retrospectivo multicéntrico llevado a cabo por Boehler et al.<sup>23</sup> estudió a 34 pacientes trasplantados, de los cuales 27 recibieron trasplante unipulmonar, seis trasplante bipulmonar y uno trasplante corazón-pulmón. El FEV<sub>1</sub> mejoró de un 24% del predicho antes del trasplante a un 48% seis meses después del mismo. La supervivencia fue del 69% al año y del 58% a los 2 años, similar a la observada en trasplantes de pulmón por otras neumo-patías como fibrosis pulmonar o enfisema. Puede concluirse, por tanto, que el trasplante de pulmón constituye una luz de esperanza en la fase final de la enfermedad.

## NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

En el último LAM Symposium celebrado recientemente en Cincinnati (EEUU) y organizado por la LAM Foundation, uno de los temas centrales fue el posible papel terapéutico de la rapamicina<sup>24</sup>.

La rapamicina es un fármaco, aprobado por la FDA, que podría remedar la función de la tuberina en pacientes con LAM. Se sabe que inhibe la proliferación de células musculares lisas en arterias coronarias tras la colocación de un *stent*. Estudios preclínicos han demostrado que el tratamiento con análogos de rapamicina (CCI-779) reduce el tamaño de los tumores en modelos animales (ratones) con esclerosis tuberosa. Dada la eficacia y seguridad de la rapamicina en estudios preclínicos y la demostración de su potencial utilidad en modelos animales, se han diseñado estudios en humanos.

En el LAM Symposium 2005 se presentaron por primera vez los resultados del estudio multicéntrico en fase II con rapamicina en pacientes con LAM y/o ET y angiomiolipomas renales (John Bissler, comunicación personal. LAM Symposium 2005). Se estudiaron 25 pacientes con LAM, siete con LAM esporádica, nueve con esclerosis tuberosa asociada a LAM y nueve con esclerosis tuberosa con una media de edad de 44,3 años. Los objetivos primarios del estudio eran determinar si el tratamiento con rapamicina conseguía reducir el tamaño de los angiomiolipomas renales y valorar la seguridad del fármaco. El estudio de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) constituía un objetivo secundario. En cuanto a la seguridad del fármaco, se observó que podía producir efectos adversos como infecciones (úlceras, neumonía, celulitis, pielonefritis), diarrea, hipertensión arterial, etc. La complicación más frecuente fue la hiperlipemia que tuvo lugar en 10 pacientes, cinco de los cuales precisaron tratamiento dietético y otros cinco, tratamiento farmacológico. En cuanto al tamaño de los angiomiolipomas, se observó que su tamaño se reducía durante el tratamiento en algunos pacientes. Tras suspenderlo, en algunos casos se producía una regresión del tumor. Algunos pacientes mostraron una mejoría del FEV<sub>1</sub>. Por lo tanto, estos autores sugieren que, en algunas pacientes, podría haber una mejoría de la función pulmo-

nar y una disminución del tamaño de los angiomiolipomas, si bien reconocen que se necesitan más estudios con mayor número de pacientes.

Estos resultados preliminares han permitido que se lleve a cabo el ensayo clínico SMILES (*The Sirolimus Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy and Safety Trial*). Este estudio fue presentado en la citada conferencia (Francis X. McCormack, comunicación personal. LAM Symposium 2005). Se trata de un estudio en fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre la seguridad y efectos clínicos de sirolimus (rapamicina) administrado oralmente (2 mg/día) en pacientes con LAM durante un periodo de 24 meses. Se incluirán en el mismo 240 pacientes (120 recibirán rapamicina y 120, placebo). El objetivo primario es determinar el valor del FEV<sub>1</sub> a los 6, 12 y 24 meses. Otras variables del estudio son el valor de la FVC a los 6, 12 y 24 meses, el valor de DLCO y el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno a los 24 meses, test de la marcha de los 6 minutos a los 12 y 24 meses y grado de disnea y parámetros de calidad de vida a los 12 y 24 meses. El estudio se inició en la primavera de 2005 y finalizará en la primavera de 2007. Se esperan resultados preliminares en el otoño de 2007.

### ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PACIENTES CON LAM (AELAM)

En una patología como la LAM, el protagonismo de las pacientes y el papel de las asociaciones de pacientes resulta absolutamente crítico para tener unas perspectivas global y real de la enfermedad.

En el año 2002, se constituyó en Galapagar (Madrid) la Asociación Española de Pacientes con Linfangioleiomiomatosis (AELAM)<sup>25</sup>, que quedó inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones (Ministerio del Interior) en febrero de 2003.

La existencia de esta asociación tiene como fines:

1. Proporcionar información sobre la enfermedad y estimular la comunicación y apoyo mutuo entre las personas que la padecen.
2. Orientar y asesorar a los pacientes y sus familias sobre ayudas y recursos sociales que ofrecen distintas fundaciones, asociaciones y otras entidades.
3. Sensibilizar a la sociedad, a los médicos y personal sanitario, y a los organismos e instituciones públicas y privadas, sobre el conocimiento de la linfangioleiomiomatosis.
4. Estimular la investigación de esta enfermedad.
5. Conocer la incidencia de afectados en España y promover la creación de un registro nacional de enfermos LAM.

Para el cumplimiento de estos fines se están realizando las siguientes actividades:

1. Difusión a través de los medios de comunicación
2. Creación de página *web* de AELAM
3. Contactar con profesionales sanitarios especializados y con instituciones relacionadas con enfermedades minoritarias
4. Reuniones con el Consejo Médico Asesor (del que forman parte los Dres. Julio Ancochea y Esther Antón, del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, y los Dres. A. Xaubet, del H. Clínic, y A. Román, del H. Valle de Hebrón, de Barcelona).
5. Creación de un grupo de personas con la misma afección o de profesionales implicados para difundir sus experiencias, facilitar la formación y coordinar sus actividades.
6. Captación de fondos y ayudas con destino a la investigación y otros fines de la asociación, mediante donativos, actos benéficos, subvenciones, etc.

7. Cualquier otra actividad que favorezca la promoción, defensa e integración social y laboral, de las personas afectadas de linfangioleiomiomatosis.

AELAM, por otra parte, está integrada en la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y ha participado en distintas actividades e iniciativas.

AELAM mantiene vínculos estrechos con The LAM Foundation (EEUU) y con asociaciones de pacientes con LAM de distintos países europeos. Es miembro fundador de EUROLAM (federación europea de asociaciones de pacientes con LAM).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis. A review. *Chest* 1998; 114: 1689-703.
2. Finlay G. The LAM cell: what is it, where does it come from, and why does it grow? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 690-3.
3. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax* 2004; 59: 800-3.
4. Ferrans VJ, Yu Z, Nelson WK, Valencia JC, Tatsuguchi A, et al. Lymphangiomyomatosis. *J Nippon Med Sch* 2000; 67.
5. Logginidou H, Ao X, Russo I, Henske EP. Frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest* 2000; 117.1: 25-30.
6. Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, et al. Tuberin Regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 30958-67.
7. Krymskaya VP, Shipley JM. Lymphangiomyomatosis. A complex tale of serum response factor-mediated tissue inhibitor of metalloproteinase-3 regulation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2003; 28: 546-50.
8. Evans SE, Colby TV, Ryu JH, Limper AH. Transforming growth factor-beta 1 and extracellular matrix-associated fibronectin expression in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest* 2004; 125: 1063-70.
9. Zhe X, Yang Y, Jakkaraju S, Schuger L. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangiomyomatosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2003; 28: 504-11.
10. Khalife WI, Mahmoud F, Larson E, Hardie R. Pulmonary lymphangiomyomatosis in a postmenopausal woman: case report with review of literature. *S D J Med* 2005; 58: 139-43.
11. Oberstein EM, Gómez JP, Glassberg MK. Cómo reconocer y tratar la linfangioleiomiomatosis. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 382-5.
12. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangiomyomatosis. *Chest* 2003; 123(2): 623-7.
13. De Pauw RA, Boelaert JR, Haenebalcke CW, Matthyss EG, Schurgers MS, De Vriese AS. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 877-83.
14. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004; 66: 924-34.
15. Taveira-Dasilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Bone mineral density in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 200; 171(1): 61-7.
16. Burger CD, Hyatt RE, Staats BA. 1991. Pulmonary mechanics in lymphangiomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 1030-3.
17. Rappaport DC, Weisbrod GL, Herman SJ, Chamberlain DW. Pulmonary lymphangiomyomatosis: High-resolution CT findings in four cases. *AJR* 1989; 152: 961-4.

18. Aberle DR, Hansell DM, Brown K, Tashkin DP. Lymphangiomyomatosis: CT, chest radiographic and functional correlations. *Radiology* 1990; 176,2: 381-7.
19. Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF. Treatment of lymphangiomyomatosis. A meta-analysis. *Chest* 1989; 96: 1352-5.
20. Urban T, Lazor R, Lacroix J, Murris M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. *Medicine* 1999; 78: 321-37.
21. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126: 1867-74.
22. Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, et al. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 301-8.
23. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1275-80.
24. LAM Symposium 2005. Cincinnati (EEUU).
25. Asociación Española de Linfangiomiomatosis (AELAM). <http://www.aelam.org>

---

# Utilidad de un cuestionario sobre factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa

D. Jiménez<sup>1</sup>, D. Martí<sup>2</sup>, G. Díaz<sup>3</sup>, B. Paz<sup>4</sup>, C. Escobar<sup>2</sup>, M. Castro<sup>1</sup>, I. Fernández-Navamuel<sup>1</sup>, M. Valle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, <sup>4</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, <sup>3</sup>Servicio de Neumología, Hospital de la Zarzuela, Madrid

**Introducción:** La duración de la profilaxis secundaria para la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) supone un equilibrio entre el riesgo de sangrado del tratamiento anticoagulante y el riesgo de recurrencia de la tromboembolia de pulmón (TEP). Este riesgo de recurrencia es diferente en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo transitorios.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue el de evaluar si un cuestionario estandarizado de factores de riesgo para TEP podía disminuir el porcentaje de embolias de pulmón idiopáticas.

**Material y métodos:** Estudiamos a los pacientes diagnosticados de TEP en el Hospital Ramón y Cajal entre enero de 2004 y abril de 2005. Los pacientes seguidos en la Unidad de TEP fueron incluidos en el estudio.

**Resultados:** Participaron 88 pacientes consecutivos seguidos en la Unidad de TEP del hospital. La aplicación del cuestionario permitió reducir el porcentaje de TEP idiopáticas de un 47% a un 28% ( $p = 0,01$ ). En el 37% de los pacientes la detección de un factor de riesgo permitió disminuir la duración de la profilaxis secundaria. No hubo diferencias en el porcentaje de TEP idiopáticas en función de la experiencia del médico responsable (adjunto o residente).

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que la aplicación de un cuestionario estandarizado de factores de riesgo de TEP tiene una repercusión significativa en el manejo clínico de los pacientes con tromboembolia de pulmón.

**Palabras clave:** Tromboembolia de pulmón; Cuestionario; Factores de riesgo.

---

**Introduction:** The duration of secondary prophylaxis for venous thromboembolic disease (VTED) supposes a balance between risk of bleeding from anticoagulant treatment and risk of recurrence of pulmonary thromboembolism (PTE). This risk of recurrence is different based on the presence or absence of transient risk factors.

**Objective:** This study aimed to evaluate if a standardized questionnaire of risk factors for PTE could decrease the percentage of idiopathic pulmonary embolism.

**Material and methods:** We studied patients diagnosed of PTE in the Hospital Ramon y Cajal between January 2004 and April 2005. The patients followed-up in the PTE Unit were enrolled in the study.

**Results:** Eighty eight consecutive patients followed-up in the PTE Unit of the Hospital participated. Application of the questionnaire made it possible to reduce the percentage of idiopathic PTE from 47% to 28% ( $p = 0.01$ ). In 37% of the patients, detection of a risk factor made it possible to decrease the duration of secondary prophylaxis. There were no differences in the percentage of idiopathic PTEs based on the experience of the responsible physician (staff or resident).

**Conclusions:** Our results indicate that the application of a standardized questionnaire of PTE risk factors has a significant repercussion on the clinical management of patients with pulmonary thromboembolism

**Key words:** Pulmonary thromboembolism; Questionnaire; Risk factors.

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), que incluye la embolia de pulmón (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP), representa una causa frecuente de morbimortalidad. Actualmen-

te se reconoce que la ETEV es una enfermedad crónica<sup>1,2</sup>. La mayoría (y quizá todos) de los pacientes afectados presentan un estado de hipercoagulabilidad hereditario asociado a un factor de riesgo trombogénico adquirido que desencadena el proceso tromboembólico. La finalidad del tratamiento anticoagulante prolongado es la de evitar las recurrencias asociadas a este estado pro-trombótico.

La duración del tratamiento anticoagulante supone un equilibrio entre el riesgo de recurrencia<sup>3</sup> y el riesgo de sangrado<sup>4</sup>. De

---

**Correspondencia:** Dr. D. Jiménez Castro, Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, 28034 Madrid  
e-mail: djc\_69\_98@yahoo.com



**TABLA I.** Cuestionario de factores de riesgo para TEP

¿Le han realizado una cirugía o ha presentado un traumatismo importante en el mes previo al diagnóstico de TEP?
¿Alguna vez ha sido diagnosticado de trombosis venosa profunda/embolia de pulmón?
¿Presenta o ha presentado en los 6 meses previos un cáncer activo en alguna localización?
¿Ha estado inmovilizado por una enfermedad médica aguda durante más de 3 días en el mes previo?
¿Está embarazada?
¿Está en tratamiento con anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva?
¿Le han diagnosticado alguna vez un trastorno de hipercoagulabilidad hereditario?
¿Ha realizado un viaje superior a 6 horas en las últimas 4 semanas?
¿Tiene varices?
¿Cuánto pesa y cuánto mide?

esta forma, los pacientes con TEP asociada a un factor de riesgo transitorio deben ser tratados un mínimo de 3 meses; aquellos con TEP idiopática un mínimo de 6 meses y los pacientes con TEP asociada a un factor de riesgo permanente, de forma indefinida<sup>5</sup>. Resulta fundamental, por lo tanto, valorar de forma precisa los factores desencadenantes de TEP y el riesgo de recurrencia asociado a ellos para determinar la duración de la profilaxis secundaria, las indicaciones de estudio de trombofilia y las estrategias profilácticas en situaciones de riesgo aumentado<sup>6</sup>.

Los cuestionarios constituyen una herramienta muy importante en la investigación clínica<sup>7</sup>. Desarrollamos un cuestionario sobre factores de riesgo para TEP con el objetivo de evaluar su eficacia en la reducción del porcentaje de TEP idiopáticas diagnosticadas en nuestro medio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes a los que se diagnosticó de TEP en el Hospital Ramón y Cajal entre enero de 2004 y abril de 2005, y que fueron seguidos en la Unidad de Enfermedad Tromboembólica del Hospital.

### Cuestionario

Todos los pacientes revisados en la Unidad de Enfermedad Tromboembólica del Hospital respondieron un cuestionario de factores de riesgo para TEP elaborado por consenso entre especialistas en ETEV (Tabla I).

### Objetivo

El objetivo del estudio fue el de evaluar el número de pacientes con diagnóstico inicial de TEP idiopática en los que se detectó un

factor de riesgo para ETEV por medio del cuestionario elaborado. Un objetivo secundario fue el de comprobar si el porcentaje de pacientes incorrectamente clasificados era diferente en función de la experiencia del médico responsable (adjunto o residente).

### Análisis estadístico

Se utilizó el método de Wilson para calcular los intervalos de confianza al 95% de las proporciones. Se consideró significativa una  $p$  menor de 0,05.

## RESULTADOS

Entre enero de 2004 y abril de 2005 se han diagnosticado 210 TEP en el Hospital Ramón y Cajal. Ciento veintidós pacientes fueron excluidos del estudio por no haber sido seguidos en la Unidad de Tromboembolia de Pulmón. Las características generales de los 2 grupos de pacientes se recogen en la tabla II. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos excepto en el porcentaje de TEP secundarias a neoplasia, que resultó significativamente mayor en el grupo de pacientes excluidos.

De los 88 pacientes incluidos, se diagnosticó una TEP idiopática en 41 de ellos (47%). La distribución de factores de riesgo aparece recogida en la tabla III. Los factores que con más frecuencia desencadenaron una TEP fueron la neoplasia activa y la inmovilización médica en el mes anterior al diagnóstico de ETEV.

De todo el grupo de pacientes con TEP idiopática ( $n = 41$ ) el cuestionario permitió la detección de un factor de riesgo objetivo para TEP en 16 (39%). La aplicación del cuestionario redujo, por lo tanto, el porcentaje de TEP idiopáticas de un 47% a un 28% ( $p = 0,01$ ). La distribución de los factores de riesgo objetivos en pacientes con TEP inicialmente idiopática aparece recogida en la tabla IV. En el 37% de los casos la identificación de un factor de riesgo en un paciente con TEP inicialmente idiopática modificó la duración de la profilaxis secundaria.

Analizamos la sensibilidad del informe de alta según fuera firmado exclusivamente por un médico de plantilla (sensibilidad 67%; intervalo de confianza 95%: 41-77%) o por un residente en formación (sensibilidad 59%; intervalo de confianza 95%: 40-93%) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,8$ ).

## DISCUSIÓN

En este estudio preliminar, la aplicación de un cuestionario de factores de riesgo para TEP disminuyó de forma significativa el porcentaje de embolias idiopáticas. La proporción de TEP idiopáticas se redujo de un 47 a un 28% y el empleo del cuestionario permitió disminuir la duración de la profilaxis secundaria en el 37% de los casos.

A pesar de la detección de nuevos estados de hipercoagulabilidad hereditarios<sup>8-10</sup> y de la identificación de nuevos factores de riesgo para enfermedad tromboembólica<sup>11</sup>, el porcentaje de TEP idiopáticas permanece estable en la literatura. Es posible que se deba a la no realización sistemática de estos estudios de hipercoagulabilidad, sin un significado claro en el riesgo de recurrencia<sup>12,13</sup>, o bien a la falta de estandarización en la clasificación de la TEP<sup>14</sup>.

El consenso de la *American College of Chest Physicians* (ACCP) de 2004 recomienda estratificar la duración de la profilaxis secundaria en función de las características clínicas del paciente y de la presencia o ausencia de factores de riesgo transito-

**TABLA II.** Características basales del grupo objeto de estudio y del grupo excluido

Característica	Grupo de estudio N = 88	Grupo excluido N = 122	P
Edad, años*	68 ± 16	72 ± 19	NS
Mujer, n (%)	49 (56%)	70 (57%)	NS
TEP idiopática, n (%)	41 (47%)	67 (55%)	NS
TEP secundaria a neoplasia, n (%)	14 (16%)	26 (21%)	0.01

\*Media ± DE; NS: no significativa.

**TABLA III.** Distribución de factores de riesgo en el grupo estudiado

Factor de riesgo presente	N (%)
Idiopática	41 (47%)
Neoplasia	14 (16%)
Inmovilización médica	11 (12%)
Cirugía	8 (9%)
EDEV previa	8 (9%)
Anticonceptivos orales	6 (7%)
Obesidad	3 (3%)
Varices	3 (3%)
Otros*	8 (9%)
Varios factores de riesgo	15 (17%)

\*Fractura cadera (n = 2), hipercoagulabilidad hereditaria (n = 2), síndrome clase turista (n = 2), embarazo (n = 1), terapia hormonal sustitutiva (n = 1).

rios o permanentes para TEP<sup>5</sup>. Los pacientes con TEP secundaria a un factor de riesgo transitorio deben ser tratados un mínimo de 3 meses; un mínimo de 6 meses los pacientes con TEP idiopática; y de forma indefinida los pacientes con un factor de riesgo permanente. En nuestro estudio, la detección de un factor de riesgo transitorio en el 37% de los pacientes permitió reducir la duración de la profilaxis secundaria, y con ello los riesgos de hemorragia asociados a la terapia anticoagulante prolongada.

En este trabajo, el porcentaje de TEP idiopáticas fue similar con independencia de la experiencia del médico responsable (adjunto o residente). Algunos estudios han demostrado la importancia del grado de experiencia en la determinación de la probabilidad clínica de TEP<sup>15</sup>. Nuestros resultados indican que la determinación de los factores de riesgo para EDEV depende más de su búsqueda sistemática que de la experiencia clínica en la embolia de pulmón.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, todos los pacientes revisados en la Unidad de EDEV reciben educación minuciosa sobre los factores de riesgo de recurrencia para TEP, lo que puede aumentar su sensibilidad para detectar un factor desencadenante del episodio inicial. En segundo lugar, el cuestionario sobre factores de riesgo fue elaborado por expertos, y se podría cuestionar su aplicabilidad en otros medios. De hecho, algunos de estos factores de riesgo están basados en evidencias clínicas sólidas, pero otros carecen de soporte científico concluyente.

**TABLA IV.** Distribución de factores de riesgo en 41 TEP inicialmente idiopáticas

Factor de riesgo presente	N (%)	Cambio duración profilaxis secundaria
Idiopática	25 (61%)	No
EDEV previa	3 (7%)	No
Obesidad	2 (3%)	No
Varices	4 (10%)	No
Hipercoagulabilidad hereditaria	1 (2%)	No
Inmovilización médica	3 (7%)	Sí
Anticonceptivos orales	2 (7%)	Sí
Terapia hormonal sustitutiva	1 (2%)	Sí

En definitiva, nuestros resultados sugieren que la aplicación de un cuestionario sobre factores de riesgo para TEP disminuye de forma significativa el porcentaje de TEP idiopáticas, con consecuencias importantes en el manejo clínico de los pacientes. No obstante, se requieren nuevos estudios para validar su aplicabilidad en otros medios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Saphiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med* 2003; 349: 1762-4.
- Jiménez Castro D. La embolia de pulmón, una enfermedad crónica. *Rev Patol Respir* 2004; 7: 105-6.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT): Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7.
- Büller H, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126: 401S-28S.
- Christiansen, SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293: 2352-61.
- Vossen CY, van Korlaar IM, Cushman M, Rosendaal FR, Bovill EG. Sensitivity of a questionnaire for data collection on venous thrombosis. *Thromb Res* 2004; 114: 259-63.
- van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, et al. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000; 95: 3678-82.

9. Meijers CMJ, Tekelenburg LHW, Bouma NB, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 696-701.
10. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activable-fibrinolysis inhibitor and the risk of deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95: 2855-9.
11. Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2766-70.
12. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarina therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.
13. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs ML, et al. Comparison of low-intensity warfarina therapy with conventional-intensity warfarina therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.
14. White H, Murin S. Is the current classification of venous thromboembolism acceptable? No. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2262-3.
15. Kabrhel C, Camargo CA, Goldhaber SZ. Clinical gestalt and diagnosis of pulmonary embolism. Does experience matter? *Chest* 2005; 127: 1627-30.

---

# Seguimiento durante los años 1998 a 2001 de una población de trabajadores de la Comunidad Autónoma de Madrid, con exposición laboral a amianto

M.J. Buendía García<sup>1</sup>, M.J. Callejas Berdonés<sup>2</sup>, C. Pindado Rodríguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neumología Laboral, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, <sup>2</sup>Centro Cardio-Neumo-Vascular Sanitas, <sup>3</sup>Servicio de Cardiología, H.U. Doce de Octubre, Madrid

**Introducción y objetivos:** En el Dispensario de Enfermedades Profesionales del Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III, se ha seguido una población postocupacional de trabajadores expuestos previamente a amianto. El objetivo es analizar las principales características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y funcionales de dichos pacientes, ante la escasez de datos sobre patología pleuropulmonar secundaria a dicha exposición en trabajadores de la Comunidad de Madrid.

**Material y métodos:** Seguimiento de 1998 a 2001, de trabajadores expuestos previamente a amianto, mediante el Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica del Ministerio de Sanidad.

**Resultados:** 408 varones (edad media 56 años), trabajadores de distintos sectores industriales. Solamente un 30% utilizaron algún tipo de medida de protección de forma continua. Al principio fumaban un 70% de ellos y en el año 2001 sólo un 52%. La distribución encontrada fue de 67,55% de reconocimientos normales, y de 32,5% patológicos. De ellos, un 8% fueron asbestosis pulmonares, 12,45% diagnosticados de patología pleural aislada benigna, 1% derrame pleural benigno, 1,2% mesotelioma pleural, 0,5% cáncer de pulmón, 6,8% bronquitis crónica y 2,4% EPOC. Se observó mayor aparición de patología en la década de nacimiento de 1935 a 1944. Los valores obtenidos en las pruebas funcionales respiratorias fueron en un 84% de los casos normales. La afectación radiológica más frecuente fue patrón intersticial reticular y placas pleurales bilaterales. El TCAR torácico (TC torácico de alta resolución), en un 16% de casos detectó alteraciones pleurales y en un 10% alteraciones intersticiales pulmonares, no visualizadas en radiología simple.

**Conclusiones:** Nuestros trabajadores postocupacionales, presentan mayor prevalencia de asbestosis y patología pleural benigna por exposición a amianto, pero menos casos neoplásicos que otras poblaciones. Destacar la necesidad de dedicar tiempo de la visita médica al consejo antitabáquico y de la realización de TC en casos dudosos.

**Palabras clave:** Exposición a amianto; Mesotelioma; Asbestosis.

---

***Introduction and objectives:** In Central Dispensary of professional diseases, localized at Instituto de Salud Carlos III, we have studied a number of patients with previous labor exposure to asbestos. The objective is analyze in these patients their main epidemiologic, clinical, radiological and spirometry characteristics. In Madrid, data relative to labor exposure to asbestos are scarce.*

***Material and methods:** It has been studied patients with jobs in relation with previous asbestos exposure from 1998 to 2001, using The Protocol of Sanitary Vigilance of Ministerio de Sanidad y Consumo.*

***Results:** 408 men (mean age 56 years old) with jobs belonging to different sections. Only 30% of workers use continue safety measures. At the beginning 70% of patients were smokers and at the end, in 2001, only 52% are. 67,55 percent of patients had a normal examination. The different diseases related to asbestos exposure were: 8% lung asbestosis, 12,45% benign pleural diseases, 1% benign liquid pleural, 1,2% pleural mesothelioma, 0,5% lung cancer, 6,8% chronic bronchitis and 2,4% COPD. Those workers were borned between 1935 and 1944, had more pathology. 84% patients have normal spirometry. The radiological pattern more common is reticular interstitial and bilateral plaques pleural. The thoracic TAC showed 16 % of the pleural diseases and 10 % of the lung interstitial pattern, not detected in simple radiology.*

***Conclusions:** Our postoccupational patients have more asbestosis and benign pleural diseases related to asbestos exposure, but less tumoral lesions than other workers. The anti-cigarettes advice and TAC ( in non clear cases) are very important*

***Key words:** Asbestos exposure; Mesothelioma; Asbestosis.*

---

**Correspondencia:** Dra. M.J. Buendía García, Unidad de Neumología Laboral, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III, Madrid  
e-mail: mari300@separ.es

## INTRODUCCIÓN

El término amianto (castellano) o asbesto (inglés) procede del griego y significa indestructible o inextinguible, haciendo referencia a las propiedades de estas fibras minerales. Su uso ha sido enorme a lo largo del siglo XX debido a sus cualidades en multitud de aplicaciones (más de 3.600) en diferentes sectores de la industria y a su bajo precio. En España, en 1907 comenzó a fabricarse el amianto-cemento, colocándose las primeras tuberías de conducción de agua en Lucena en 1928. En 1998 se consumieron 20.000 Tm. y 15.000 Tm. en 2000. Como consecuencia de ello y debido al uso masivo durante las décadas de los 50-70 y el largo período de latencia de las enfermedades relacionadas con el amianto, se espera que el número de casos de cáncer de pulmón y mesotelioma sea máximo en toda Europa en torno a 2020, decreciendo después la epidemia. Existen varios tipos de amianto; se pueden clasificar en dos grandes grupos: fibras **serpentininas** (que incluyen la variedad crisotilo) y las fibras rectas **anfífolas** (crocidolita, amosita, antofilita, actinolita-tremolita). Las características principales de este grupo de minerales son: su fuerza tensil, que les permite mezclarse con agua, cemento, asfalto y plásticos, su estabilidad a la fricción (por lo que se ha utilizado en fabricación de frenos y embragues), su resistencia al calor (utilizado para aislamiento y en material ignífugo). Presenta gran resistencia química (ácidos), y gran resistencia biológica (no se degrada por virus, bacterias u hongos), además permite la absorción del sonido (por su gran volumen interno). Por todo ello se ha empleado en edificios, buques, trenes, hornos, etc. (Tabla I). En cuanto a los **usos futuros**, que será la mayor preocupación una vez prohibido el amianto en España, debemos centrarnos en las labores de *mantenimiento y reparación* de todos aquellos sitios donde se encuentre el amianto y en las labores de *desamiantado* cuando sea preciso (edificios públicos, escuelas, etc.). Para ello sería conveniente tener un registro completo de empresas y trabajadores autorizados para ello. La exposición al asbesto puede aumentar el riesgo de varias enfermedades, tanto **benignas** como malignas, como pueden ser<sup>1,2,3</sup>:

1. **Asbestosis**, definida como fibrosis intersticial pulmonar difusa.

2. **Patología pleural fibrosa localizada** (en pleura parietal, implica solamente exposición a amianto) y difusa (pleuras parietal y visceral, asociándose a exposiciones más elevadas y a mayor alteración funcional).

3. **Derrame pleural benigno**.

4. **Atelectasia redonda**.

5. **Cáncer pulmonar** (puede pertenecer a cualquier tipo histológico, existiendo relación dosis-respuesta, se requiere un periodo de latencia mínimo de 10 años<sup>4,5</sup>).

6. **Mesotelioma pleural o peritoneal**. El mesotelioma pleural se asocia a asbestosis en un 25%, mientras que el peritoneal, con mucha más frecuencia, pues se relaciona con exposiciones más intensas a amianto; el 70% de mesoteliomas se deben a exposición a amianto según diversas series.

7. **Otros cánceres** también relacionados en la literatura son el de laringe, tracto gastrointestinal (desechado en 1995 por la OMS), vesícula biliar, páncreas, pericardio, escroto, ovario y riñón. El tiempo entre la primera exposición a amianto y la aparición de cáncer pulmonar generalmente es de *15 años o más*; el período de latencia para el desarrollo de asbestosis es de 15 a 20 años y para la aparición de mesoteliomas es aún mayor, en torno a los 40-45 años. Incluso obreros que no han trabajado directa-

**TABLA I.** Fuentes de exposición a asbesto

Exposición laboral
Construcción y demoliciones
Industria del automóvil
Industria naval
Fabricación textil
Fabricación de fibrocemento
Ferrocarriles
Sector eléctrico
Aislamientos acústicos y térmicos
Transporte, tratamiento y gestión de residuos
Exposición doméstica
Fibras incorporadas a la ropa del trabajo de familiares
Elementos de construcción del hogar
Productos de consumo doméstico
Exposición ambiental
Proximidad de explotaciones mineras
Subsuelo rico en mineral de asbesto

mente con el asbesto, pero cuyo trabajo se localiza cerca de las zonas contaminadas, han desarrollado asbestosis, mesotelioma y otros cánceres<sup>6,7</sup>. Muchos estudios han mostrado que la combinación de **fumar y la exposición al amianto** es particularmente de riesgo. Para los fumadores que están expuestos a amianto, es 90 veces mayor la probabilidad de desarrollar cáncer pulmonar que en los individuos no expuestos y que no fuman. Sin embargo, fumar no parece aumentar el riesgo de mesotelioma<sup>8,9</sup>.

### Normativas sobre amianto

En abril de 1999, se adoptó la Directiva 1999/77/CE de la Comisión Europea que prohíbe, a más tardar a partir del 1 de enero de 2005, la comercialización y el uso de **crisotilo** (el tipo de amianto cuyo uso aún no estaba prohibido) y de los productos a los cuales se añade deliberadamente este tipo de amianto, con la única excepción de diafragmas utilizados para electrolisis, que la Comisión reexaminará antes del 1 de enero de 2008. Desde la fecha de entrada en vigor de esta Directiva hasta el 1 de enero de 2004, los estados miembros ya no podrán autorizar la introducción de nuevas aplicaciones del amianto crisotilo en su territorio. Por la **Orden del BOE núm. 299, viernes 14 de diciembre de 2001** (que entró en vigor el mes de julio de 2002), en España queda prohibida la utilización, producción y comercialización de las fibras de amianto y de los productos que las contengan. Se exceptúan los productos que contengan las fibras de amianto y que hayan sido fabricados con anterioridad a su entrada en vigor, que podrán seguir comercializándose durante un periodo adicional de seis meses.

### OBJETIVO

En el Dispensario Central de Enfermedades Profesionales del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, se ha seguido durante 3 años (con periodicidad anual) a una población postocupacional de trabajadores expuestos previamente a fibras de amianto en diversas empresas de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) con registro en el RERA (Registro de Empresas con Riesgo de Amianto). El objetivo de este trabajo es analizar las principales características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y funcio-

nales de dichos pacientes ante la escasez de datos sobre patología pleuropulmonar secundaria a exposición a amianto en trabajadores de la Comunidad Autónoma de Madrid, y dando pie a posteriores trabajos consistentes en el seguimiento de esta misma población a largo plazo, a partir de la prohibición de uso del amianto de julio 2002, con el fin de poder diseñar las mejores estrategias de diagnóstico precoz de patología y de prevención.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 408 trabajadores postocupacionales de amianto, seguidos de forma periódica anual durante el período comprendido desde 1998 hasta el año 2001, con exposición de tipo laboral al amianto, durante su actividad profesional desarrollada en empresas de la Comunidad Autónoma de Madrid con registro en el RERA (Registro de Empresas con Riesgo de Amianto, listado de 13 empresas en las que se ha usado amianto, CCOO, 2002). Se dividieron los trabajadores según décadas de nacimiento, nacidos entre 1925 y 1934, entre 1935 y 1944, entre 1945 y 1951 y entre 1952 y 1974. Las ramas a las que pertenecen las diversas empresas son: construcción, metalurgia e industria química. Las empresas dentro de la rama de la construcción se dedicaban fundamentalmente a la fabricación de placas y tuberías con amianto o a la reparación de la maquinaria empleada para ello. La rama metalúrgica incluía empresas fundamentalmente dedicadas, por una parte, a la reparación/desamiantado de vagones de trenes y, por otro lado, a la manipulación de mezclas que contenían amianto y que eran utilizadas para la fabricación de piezas aeronáuticas. Los trabajadores de la rama química estaban dedicados a la fabricación de pastillas de frenos y discos de embrague forrados con amianto.

Los trabajadores fueron incluidos de forma voluntaria; se informó de forma verbal y a través de carta a cada uno de los centros médicos y de prevención de cada empresa, de los servicios ofertados. Tras la revisión, se envió un informe detallado de toda la historia clínica, las pruebas complementarias realizadas, el juicio diagnóstico y las recomendaciones terapéuticas. Se realizó la valoración según la propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo, de octubre de 1999: "*Protocolo de vigilancia sanitaria específica en trabajadores expuestos a amianto*" ([www.msc.es](http://www.msc.es)), que incluye los siguientes apartados:

1. **Historia laboral:** considerada como el método más fiable para medir la exposición laboral a amianto, se preguntó por datos relativos a la empresa, antigüedad: distintos puestos ocupados, condiciones de trabajo, presencia o no de ambiente pulverígeno, sustancias a las que se expone, utilización o no de medidas de protección individual o colectivas.

2. **Historia clínica:** se preguntó por la edad, hábitos tóxicos, antecedentes personales y familiares, y tratamiento habitual. Algunos de los síntomas a buscar son disnea (según la clasificación NYHA), suele ser el primer síntoma después de 15-20 años de exposición<sup>10</sup>, tos seca o un cambio en el modelo de la tos; sangre en el esputo; dolor torácico o abdominal; dificultad para tragar, prolongada disfonía, pérdida de peso, cianosis o síntomas de *cor pulmonale*. En la inspección se observaron acropaquías y en la auscultación pulmonar la aparición de crepitantes inspiratorios.

3. **Analítica convencional:** hemograma, bioquímica, coagulación.

4. **ECG convencional.**

5. **Rayos de tórax PA y lateral:** siguiéndose la clasificación de la OIT DE 1980<sup>11</sup>, para el diagnóstico de las distintas patolo-

gías y para las normas de realización de las placas (un patrón de pequeñas opacidades grado 1/0 indicará asbestosis inicial). En los casos dudosos se hizo TC torácico de alta resolución, realizado en aquellos pacientes con clínica compatible, radiografía simple no concluyente y espirometría alterada. Se siguieron los criterios Aberle et al.<sup>12</sup>, para el diagnóstico de asbestosis: a) líneas curvilíneas subpleurales, (descritas por Yoshimura) de 2 a 5 cm, paralelas a la pleura a un cm de ella; b) engrosamiento de septos interlobares e interlobulares periféricos; c) densidades subpleurales no dependientes, definidas como bandas de 2 a 30 mm de espesor marginal, mal dibujadas, paralelas a pleura de zona dependiente, en prono son diagnósticas si persisten, si desaparecen son imágenes vasculares, d) bandas parenquimatosas desde la pleura al interior del parénquima, definidas como densidades lineales de 2 a 5 cm de longitud, se distinguen de vasos pulmonares por ser más gruesas y por no afilarse en la periferia, siendo de dirección incompatible para vasos; e) panalización.

6. **Espirometría** (espirómetro DATOSPIR 120, S11-800 mv1. Sibelmed): se realizó en todos los casos espirometría basal y, en los casos necesarios, espirometría tras broncodilatadores. Dichas pruebas se realizaron y se interpretaron según los Procedimientos SEPAR de evaluación de función pulmonar para espirometría, tanto en recomendaciones previas para pacientes y aparatos, como en procedimientos e interpretación de resultados (normal, alteración ventilatoria obstructiva o no obstructiva, así como para intensidad de afectación)<sup>13</sup>.

En aquellos casos dudosos se derivó al paciente a su centro de referencia para la realización de fibrobroncoscopia, tanto para diagnóstico de patología pulmonar y pleural como para descartar procesos asociados<sup>14</sup>.

Para el diagnóstico de asbestosis se siguieron los criterios de Beguin et al.<sup>15</sup>:

1. **Criterios necesarios asbestosis:** historia de exposición y latencia compatible e imagen radiológica compatible con fibrosis pulmonar (ILO).

2. **Criterios de apoyo asbestosis:** cuadro funcional típico (restricción pulmón rígido y alteración de transferencia de gases), cuadro clínico típico (disnea, crepitantes, acropaquías).

3. **Criterios histológicos de asbestosis:** evidencia anatómica de fibrosis pulmonar con fibras de asbesto cubiertas o no, lavado broncoalveolar (con predominio de neutrófilos, presencia de fibras cubiertas o no).

*Diagnóstico de seguridad razonable:*

- Dos criterios necesarios más dos criterios de apoyo.
- Si añadimos un criterio histológico: diagnóstico definitivo.

No estaba justificada la biopsia si los datos previos eran concluyentes.

Las variables a medir fueron: edad, empresa actual y anteriores (Registro RERA y CCAA), actividad económica de la empresa (código CNAE), oficio actual y anteriores, medidas de protección individuales y colectivas, tiempo de exposición a amianto, tiempo de latencia, hábito tabáquico medido en índice de tabaquismo, hábito enólico, sintomatología respiratoria, exploración pulmonar: FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>%, FVC, FEF<sub>25-75</sub>%, patrón radiológico en RX y TAC tórax, diagnóstico según codificación de lista europea de enfermedades profesionales de 19/9/03.

*Análisis estadístico:* estudio descriptivo retrospectivo. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 11. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de Chi Cuadrado. Para la comparación de medias se utilizó la prue-

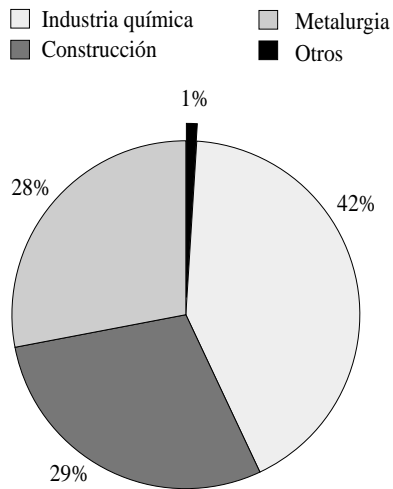


Figura 1. Distribución de consultas según ramas.

ba de la t de Student. Se indican los valores de medias  $\pm$  desviación estándar. Se consideró como umbral de significación estadística 0,05.

## RESULTADOS

Un total de 45 trabajadores desestimaron el acudir a revisiones periódicas a inicio del estudio. Se incluyeron 408 varones, con edad media de 56  $\pm$  6,2 años. Al final del estudio sólo 10 pacientes no realizaron el seguimiento completo.

La distribución por patologías fue la siguiente: 67,55% de reconocimientos fueron normales, en un 8% de casos se diagnosticó asbestosis pulmonar (31 trabajadores), en un 10% (33 casos) patología pleural benigna aislada (consistente en placa o engrosamiento pleural localizado, en un 2,45% (10 casos) engrosamiento pleural difuso, en un 1% (4 casos) derrame pleural benigno, en un 1,2% (5 casos) mesoteliomas pleurales, en un 0,5% (2 casos) cáncer de pulmón, en un 0,25% (un caso) de cáncer de laringe, en 6,8% (28 casos) bronquitis crónica y en 2,4% EPOC (10 casos). (Fig. 2).

Realizando un estudio comparativo por décadas de nacimiento de todos los trabajadores un 3,5% nacieron entre 1925 y 1934 (71 a 80 años), 29,8% entre 1935 y 1944 (61 a 70 años), 37,64% entre 1945 y 1951 (54 a 60 años) y 29% entre 1952 y 1974 (31 a 53 años). EL 14,6% del total de patología pleuropulmonar por amianto aparecida entre estos trabajadores, ocurrió en los nacidos entre 1924 y 1935, el 64,58% entre 1935 y 1944 y el 20,83% entre 1945 y 1951.

Se observó mayor incidencia de patología pleural benigna tipo placa pleural y engrosamiento pleural difuso, más cantidad de asbestosis y de aparición de mesoteliomas, en los trabajadores con década de nacimiento de 1935 a 1944. En la que se observaron el 66,6% del total de los trabajadores con placas pleurales, el 74% de las asbestosis, 56% de las enfermedades pleurales difusas y el 60% de los casos de mesotelioma. Sin embargo se ha observado más incidencia de cáncer de pulmón/laringe en los nacidos en la década posterior.

La distribución por empresas que utilizaron nuestro servicio fue un 42% la industria química, 29% construcción, 28% metalurgia y 1% otros. (Fig. 1). La rama de la construcción, seguida de la industria química y, por último, la metalúrgica fueron las

más relacionadas con la aparición de patología. Se encontró asociación entre la rama de la construcción y la aparición de asbestosis pulmonar, mediante la prueba de Chi cuadrado ( $p < 0,05$ ). La media de tiempo de exposición a amianto fue de 19  $\pm$  8,85 años. El tiempo medio de exposición a amianto en los trabajadores con placas pleurales fue de 24,33 años, en los trabajadores con engrosamiento pleural difuso 21,50 años, en los diagnosticados de asbestosis pulmonar 26,17 años, en los de mesotelioma pleural 33,60 años y en los de cáncer de pulmón 25 años.

Solamente un 30% de dichos trabajadores utilizaron algún tipo de medida de protección de forma continua.

Se realizó consejo antitabáquico en todas las visitas. Al principio fumaban un 70% de los trabajadores y, en el año 2001, un 52% de ellos continuaban fumando, siendo el índice de tabaquismo medio de 20 paquetes/año. Se encontró mayor número de lesiones pleurales benignas y asbestosis entre el grupo de los fumadores (en patología pleural, 30 trabajadores eran fumadores y 13, no fumadores, siendo en los diagnosticados de asbestosis, 21 fumadores frente a 10 no fumadores) (Fig. 3).

Sin embargo, existía mayor número de mesoteliomas entre los no fumadores (3 de los 5 casos); en los dos casos diagnosticados de cáncer de pulmón, un paciente era fumador y el otro, no fumador.

En los datos analizados en la *Historia clínica*, el 17,3% presentaban disnea (siendo predominante la disnea de moderados esfuerzos); el 25% tos y un 13% expectoración.

Con respecto a la exploración física, fue normal en el 80% de los casos, en un 5% de pacientes aparecieron acropaquías, 19% de ellos tenían alteración en la auscultación pulmonar (correspondiendo a los pacientes con patología pleuropulmonar secundaria a amianto) siendo lo más frecuente crepitantes pulmonares secos).

Los valores obtenidos en las pruebas funcionales respiratorias fueron en un 84% de los casos normales, un 13% de trabajadores presentaron alteración ventilatoria no obstructiva y un 3% obstructiva. En pacientes con alteraciones pleuropulmonares secundarias a la exposición a amianto, la espirometría patológica más frecuente fue de restrictiva leve. En el caso de los trabajadores diagnosticados de asbestosis pulmonar, el valor medio de FEV<sub>1</sub> obtenido fue de 78  $\pm$  14,1% y el de FVC 73  $\pm$  12,1%, en aquellos con patología pleural aislada los valores medios respectivos fueron de 104,6  $\pm$  8,8% y de 83,67  $\pm$  12,8%, en trabajadores con mesotelioma 79  $\pm$  7,5% y 77%  $\pm$  8,2 y en los que se diagnosticó cáncer de pulmón 55  $\pm$  7,1% y 56  $\pm$  6,02% respectivamente (Tabla II). Se observó alteración en radiografía de tórax simple en un 23% de casos. La *afectación radiológica* más frecuente (fue el de patrón intersticial reticular y las placas pleurales bilaterales. El TCAR se realizó en 84 casos. A nivel pleural, fue capaz de detectar en un 8,5% placas pleurales y en un 8% engrosamientos pleurales difusos, no visualizadas previamente en radiología simple. A nivel pulmonar, diagnosticó patrón intersticial incipiente no detectado previamente, descrito como bandas pulmonares en un 6,7% de casos y líneas curvilíneas subpleurales en el 3,2%.

Utilizando la prueba de Chi cuadrado, se encontraron también otras relaciones como fueron: presencia de hábito tabáquico y aparición de neoplasia pulmonar maligna derivada de exposición a amianto ( $p < 0,05$ ), así como también relación entre presencia de clínica respiratoria y patología pleuropulmonar derivada de exposición a amianto (haciendo corrección de factores considerados de confusión como son el tabaco y la presencia de antecedentes pato-

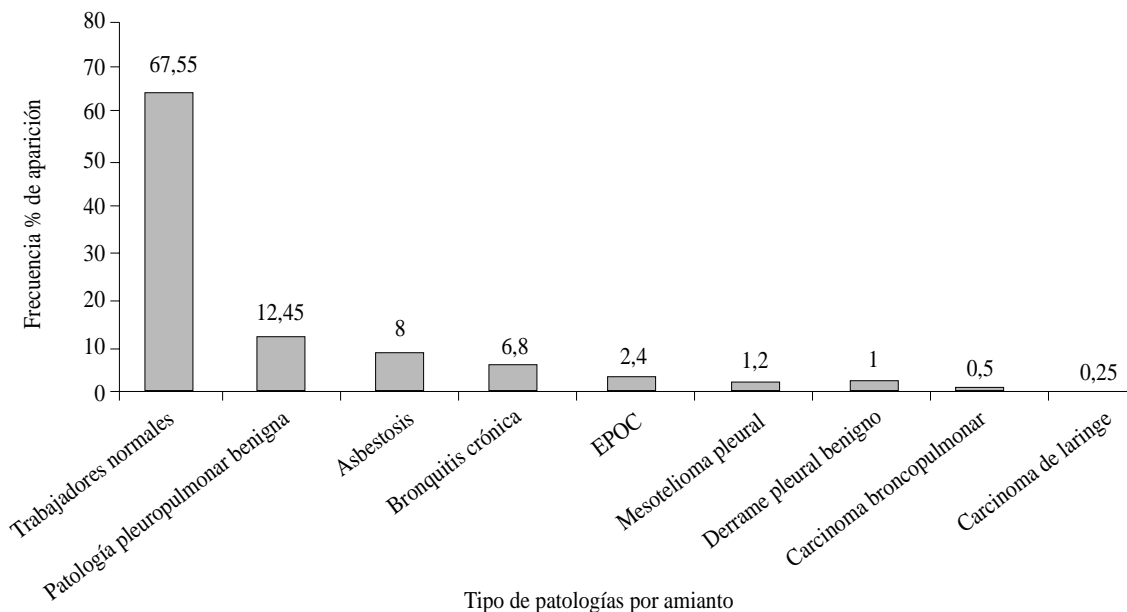


Figura 2. Distribución de patologías.

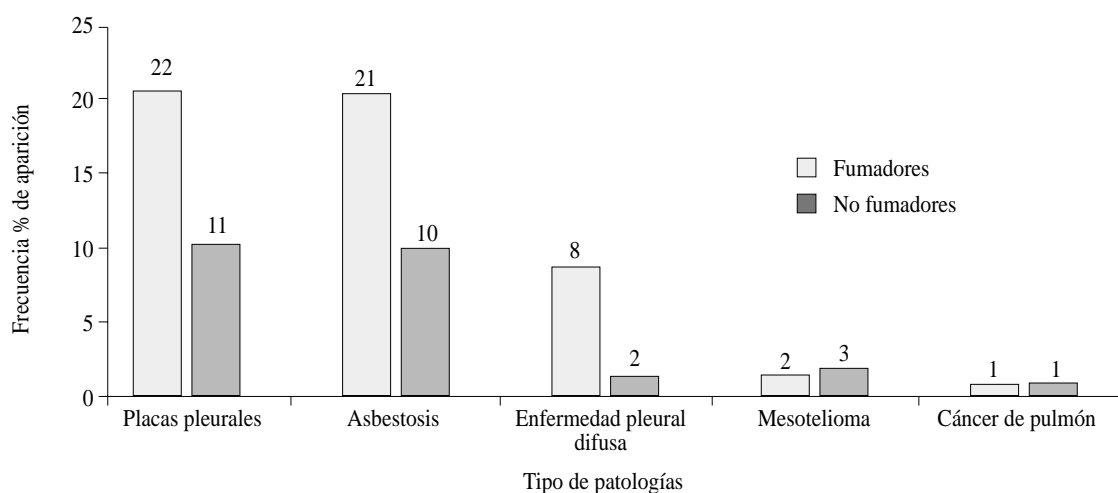


Figura 3. Distribución de patologías según hábito tabáquico.

lógicos respiratorios previos,  $p < 0,05$ ). Utilizando por otra parte el test de Student, se encontró relación entre el valor medio de FVC% obtenidos en sujetos con asbestosis, con respecto al valor medio obtenido en los trabajadores normales ( $p < 0,05$ ), no encontrándose dicha asociación en el caso de los valores medios de FEV<sub>1</sub> o PEF. Tampoco al comparar esos parámetros funcionales entre sujetos con alteraciones exclusivamente pleurales y trabajadores normales.

## DISCUSIÓN

Existen pocos datos en la Comunidad Autónoma de Madrid de poblaciones expuestas a amianto tanto a nivel ambiental como laboral, así como resultados de seguimiento a largo plazo. En este caso, se trata de una población homogénea en cuanto a sus características, trabajadores remitidos por los servicios médicos de

empresas, que han trabajado con amianto de forma directa, durante un tiempo medio de 15 a 20 años.

Se ha observado mayor patología en los que nacieron entre 1935 y 1944, los cuales tenían durante los años del seguimiento de 55 a 60 años, trabajadores expuestos a amianto desde la década de 1970 a 1980 y, por tanto, con periodos de latencia en el momento del estudio de 20 a 30 años, coincidiendo por tanto con los datos patogénicos característicos de la enfermedad pleuropulmonar por amianto<sup>6</sup>. Estos datos son similares a los encontrados en comunicaciones orales suecas por Anders Englund. En otros estudios americanos, al emplear el amianto antes que los europeos, se vieron afectaciones en décadas anteriores, por lo que Peto et al.<sup>16</sup> detectaban más mesoteliomas durante esos años en EE.UU. y 20 años después en Europa<sup>16</sup>.



**TABLA II.** Características de los trabajadores en seguimiento en el Dispensario de Enfermedades Profesionales Respiratorias, desde 1998 a 2001

	Media	Desviación estándar
Edad media	56	6,2
Tiempo de exposición (años)	19,61	8,85
FEV% asbestosis	78	14,1
FEV% patología pleuropulmonar benigna	104,6	83,67 ± 12,8
FVC% asbestosis	73	12,1
FVC% patología pleuropulmonar benigna	83,67	12,8

Se aplicó para la vigilancia de los trabajadores hasta 1998 el Reglamento del Amianto de 1984. Posteriormente se ha realizado, según la Normativa del Ministerio de Sanidad, el Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para expuestos a amianto (en cuanto a pruebas diagnósticas necesarias y periodicidad de seguimiento), el cual fue propuesto por expertos a nivel nacional más representantes por parte de los trabajadores de Comisiones Obreras y de UGT. Es semejante en los aspectos básicos a otras guías usadas en otros centros europeos. Sin embargo, la distribución de ocupaciones y ramas profesionales en expuestos a amianto de nuestra población de empresas de la CCAA de Madrid difiere de la de otras poblaciones expuestas de forma laboral a amianto, en nuestro caso la gran parte son trabajadores de la industria química (fundamentalmente dedicados a la fabricación de pastillas de frenos y discos de embrague). Esto mismo es también observado por Lemen et al.<sup>17</sup> en la población de Georgia. Confronta con datos anteriores, obtenidos en este mismo Dispensario de Enfermedades Profesionales en años previos, donde era claramente predominante la rama de la construcción (fabricación de placas aislantes y tuberías), al igual que en un seguimiento realizado en Polonia<sup>18</sup> durante los mismos años, en que se encontró la mayor parte de asbestosis en trabajadores con cemento seguidos por los trabajadores navales.

La rama de la construcción es la más relacionada (tanto en nuestra población como en otros trabajos) con la mayor aparición de patología pleuropulmonar por amianto, probablemente por la exposición más prolongada y a mayores concentraciones de fibras de amianto, sin medidas de protección individuales ni colectivas a pesar de trabajar en ambientes muy pulvígenos<sup>19</sup>. La mayor parte de estos trabajadores son pacientes de alto riesgo por tener exposiciones medias de asbesto de 20 años, sin la utilización de medidas de protección individual ni colectivas en un 70% de ellos.

El tiempo de exposición a amianto relacionado con la aparición de asbestosis pulmonar, mesotelioma pleural y cáncer de pulmón, es semejante al de otras poblaciones, encontrando mayores latencias para patología maligna y, fundamentalmente, para mesotelioma<sup>20</sup>. Tras la prohibición del uso del amianto, que entró en vigor en julio 2002, se realizará un seguimiento de esta misma población a largo plazo de datos clínicos, radiológicos y funcionales para valorar posibles cambios y con el fin de diseñar las mejores estrategias de prevención y diagnóstico precoz.

Los datos de hábitos tóxicos, como el tabaquismo, son inferiores a otras poblaciones expuestas a amianto<sup>8</sup>, produciéndose una reducción de dicho hábito al final del seguimiento (probablemente por la suma de varios factores, entre los cuales se encuentra el consejo antitabáquico en todas las visitas), dada la sumación del efecto nocivo del tabaco y amianto en la aparición de neoplasia maligna de pulmón, es de gran importancia hacer hincapié en la necesidad de dedicar parte del tiempo de la visita médica al consejo antitabáquico.

Entre nuestros trabajadores se observó, igualmente a datos previos, una mayor incidencia de patología pleural benigna, asbestosis y neoplasia maligna pulmonar, en expuestos a amianto si se sumaba el efecto del tabaco, no observándose dicho efecto en el caso de aparición de mesotelioma pleural<sup>21</sup>. Los datos aparecidos respecto a aparición de síntomas clínicos son semejantes a los descritos en la literatura ampliamente, disnea, tos, crepitantes y acropaquías<sup>22</sup>, los cuales sólo aparecen en aproximadamente un 20% de la población estudiada en conexión con la aparición de asbestosis radiológica y funcional. Estos datos son de todas formas inespecíficos, dado que hasta en un 10% se solapan con población ya diagnosticada de patología previa, como OCFA. Esto confronta con la conclusión a la que llegan otros autores, como Brodtkin et al.<sup>10</sup>, que encuentran una clara correlación entre disnea, fibrosis radiológica y peor pronóstico.

En el registro voluntario EROL (Enfermedades Respiratorias de Origen Laboral de SEPAR) de Cataluña<sup>23</sup> en 2002 se notificaron de 359 casos totales de patología respiratoria profesional, 18 asbestosis (5% del total de las notificaciones), correspondiendo el 88,8% a varones de edad media 62 años, 12 enfermedades pleurales benignas (3,3% del total de las notificaciones) correspondiendo el 91,6% a varones con edad media 63,8 años, 21 mesoteliomas (5,8% del total de las notificaciones) correspondiendo el 90,5% a varones con edad media de 59 años. Un varón con cáncer broncopulmonar (0,2% del total). (Tabla III). En EROL de Navarra<sup>24</sup>, entre 2002 y 2003 se notificaron un total de 94 casos de enfermedades respiratorias ocupacionales, siendo 27 alteraciones pleurales benignas por asbesto (28,7% del total de notificaciones), 4 mesoteliomas (4,26% del total) y un caso de asbestosis (1,06% del total), 5 casos de cáncer broncopulmonar (5,3% del total). En EROL de Asturias<sup>25</sup>, en el año 2002 se notificaron 402 casos ocupacionales respiratorios, siendo 129 enfermedades pleurales benignas por asbesto (32% del total), un caso de mesotelioma (0,2% del total) y 20 casos de asbestosis (5% del total) y, por último, 6 casos de cáncer broncopulmonar (1,5% del total). En nuestros trabajadores, encontramos una mayor incidencia de patología benigna pulmonar y pleural pero menor incidencia de patología neoplásica<sup>23-25</sup>. Sin embargo, comparando con poblaciones no nacionales, las cifras de incidencia globales son menores, como en poblaciones expuestas laboralmente en Sudáfrica o de Croacia<sup>14</sup> (aunque haciendo la consideración de que se tratan de seguimientos más largos, 10 años). En Japón se analizaron también cifras de incidencia de patología secundaria a amianto en una población de 120 personas, encontrando también en este caso una mayor incidencia de cáncer pulmonar<sup>21</sup>. En nuestro país, Badoirrey et al.<sup>21</sup> concluyeron que el 4% de las neoplasias pulmonares están producidas por amianto, en sinergia con el tabaquismo, y que la exposición laboral duplica el riesgo de este tipo de neoplasia.

Desde el punto de vista funcional, la alteración ventilatoria más frecuente en caso de afectación pulmonar fue la restricción

**TABLA III.** Resultados obtenidos en el Registro EROL CATALUÑA año 2002

Categoría diagnóstica	nº	%	Rate millions/year	Edad media	Hombres		Mujeres	
					nº	%	nº	%
Asma	174	48,4	77,2	41,6	94	54,5	80	46,5
Inhalación aguda	46	12,8	20,4	35,1	27	58,6	19	41,3
Otros	42	11,6	18,6	40,7	28	66,6	14	33,3
Mesotelioma	21	5,8	9,32	59,4	19	90,4	2	9,5
Asbestosis	18	5	8	62	16	88,8	2	11,1
Pneumoconiosis	17	4,7	7,5	62,8	16	94,1	1	5,8
Enf. pleural no maligna	12	3,3	5,3	63,8	11	91,6	1	8,3
Bronquitis crónica	10	2,8	4,5	50	10	100	–	–
AAE	6	1,6	2,7	48,3	4	66,6	2	33,3
Infección bp	5	1,3	2	37	3	60	2	40
Sd. asmatiforme	4	1,1	1,8	43	4	100	0	0
Ed. enfermo	3	0,8	1,3	22	1	33,3	2	66,6
Cáncer bp	1	0,2	0,5	53	1	100	0	0
Total	359	–	159,3	44,9	235	65,4	124	34,5

*AAE: alveolitis alérgica extrínseca, Ed. enfermo: edificio enfermo; Cáncer bp: cáncer broncopulmonar.*

pulmonar, como era previsible, siendo leve con mayor frecuencia, en congruencia con el tiempo de desarrollo patocrónico característico de la asbestosis y que coincide, en la mayoría de los casos detectados con afectación incipiente, siendo totalmente normal en la mayoría de los sujetos con placas pleurales aisladas y alteración ventilatoria restrictiva en caso de engrosamientos más difusos<sup>26</sup>.

A nivel radiológico, el patrón característico de aparición es semejante a lo descrito en otros pacientes en la literatura, a nivel pleural lo más frecuente es la observación de placas pleurales y, a nivel pulmonar, datos incipientes de fibrosis consistentes en patrón reticular bibasal<sup>27</sup>. Aquellos casos dudosos tanto clínicamente, en exploración física, funcional o en radiología simple, se derivaron a TCAR torácico, en el que se encontró hasta en un 17% de casos, afectación pleural no observada en radiología simple, sin datos de afectación pulmonar. Son necesarios más estudios en los que se utilice la proyección radiológica oblicua (aparte de la AP y lateral), en casos dudosos de diagnóstico de patología pleural aislada, para demostrar si así disminuiría la realización de TC en estos casos. A nivel pulmonar es capaz de observar patología no diagnosticada en placa simple hasta en un 10% de casos, datos semejantes a otros de la literatura<sup>28,29</sup>.

Durante el seguimiento de estos trabajadores a partir de 2002, se incluirá dentro de la exploración funcional respiratoria, la realización de test de difusión de CO, para valorar su uso como diagnóstico precoz y como valor preventivo.

Dada la amplia utilización del amianto a nivel industrial, tanto en España como en el resto del mundo, durante las décadas de 1940 a 1980, es de esperar la continua aparición de patología pleuropulmonar en las próximas décadas a pesar del cese de la exposición<sup>27,30</sup>.

## CONCLUSIONES

1. En comparación con datos de otras series, nuestros trabajadores presentan, a lo largo del seguimiento de tres años, mayor frecuencia tanto de asbestosis como de patología pleura benigna por exposición a amianto, pero menor incidencia de patología neoplásica.

2. Un 23% de la población expuesta laboralmente a amianto (excluyendo OCFA), desarrolló algún tipo de patología pleuropulmonar por amianto.

3. El sector de la construcción sigue siendo la más afectada, llamando la atención el aumento de patología en la rama química.

4. El TC de tórax de alta resolución es capaz de detectar un 16% de patología pleural y un 10% de fibrosis pulmonar, no diagnosticadas por radiología simple.

5. Al cabo de los 3 años de seguimiento, un 18% de los sujetos habían dejado de fumar, relacionando este hecho, con la menor incidencia de tumores encontrados con respecto a otros estudios publicados.

6. Una vez prohibido el uso del amianto, será igualmente necesario seguir a estos sujetos a largo plazo, para valoración de cambios en la aparición de patología y con el fin de planificar las mejores estrategias de diagnóstico precoz y prevención.

## AGRADECIMIENTOS

Al personal del Dispensario de Enfermedades Profesionales, sin cuya profesionalidad y humanidad no hubiera sido posible llevar a cabo nuestra labor.

## BIBLIOGRAFÍA

- Attanoos RL, Suvarna SK, Rhead E, Stephens M, Locke TJ, Shepard MN, et al. Malignant vascular tumours of the pleura in "as-

- bestos" workers and endothelial differentiation in malignant mesothelioma. *Thorax* 2000; 55: 860-3.
2. Nelson HH, Christiani DC, Wiencke JK, Mark EJ, Wain JC, Kelsey KT. K-ras Mutation and Occupational Asbestos Exposure in Lung Adenocarcinoma: Asbestos-related Cancer without Asbestosis. *Cancer Research* 1999; 59: 4570-3.
  3. Rom WN, Hammar SP, Rusch V, Dodson R, Hoffman S. Malignant mesothelioma from neighborhood exposure to anthophyllite asbestos. *American Journal of Industrial Medicine* 2001; 40(2): 211-4.
  4. Weiss W. Asbestosis: A Marker for the Increased Risk of Lung Cancer Among Workers Exposed to Asbestos. *Chest* 1999; 115: 536-49.
  5. Yano E, Wang ZM, Wang XR, Wang MZ, Lan YJ. Cancer Mortality among Workers Exposed to Amphibole-free Chrysotile. *Am J Epidemiol* 2001; 154(6): 538-43.
  6. Banks DE, Wang ML, Parker JE. Asbestos Exposure, Asbestosis, and Lung Cancer. *Chest* 1999; 115: 320-2.
  7. Bourdès V, Boffetta P, Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* 2000; 16: 411-7.
  8. Churg A, Sun JP, Zay K. Cigarette smoke increases amosite asbestos fiber binding to the surface of tracheal epithelial cells. *Lung Cell Mol Physiol* 1998; 19: L502-L508.
  9. Hirao T, Nelson HH, Ashok TD, Wain JC, Mark EJ, Christiani DC, et al. Tobacco Smoke-induced DNA Damage and an Early Age of Smoking Initiation Induce Chromosome Loss at 3p21 in Lung Cancer. *Cancer Research* 2001; 61: 612-615.
  10. Brodtkin CA, Barnhart S, Anderson G. Correlation between respiratory symptoms and pulmonary function in asbestos-exposed workers. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(1): 32-7.
  11. International Labour Office. Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of pneumoconiosis. Occupational safety and health, serie 22. Geneva: ILO,1980.
  12. Aberle DR. HCRT of asbestos-related diseases. *Semin Roentgenol* 1991; 26: 118-131.
  13. Procedimientos SEPAR de evaluación de función pulmonar: espirometría. P Casan, F Burgos, JA Barbera, J Giner. [www.separ.es](http://www.separ.es).
  14. Cvitanovic S, Znaor L, Konsa T. Malignant and non-malignant asbestos-related pleural and lung disease; 10-year follow-up study. *Croat Med J* 2003; 44(5): 618-25.
  15. Begin R. Asbestos related diseases. *Eur Respir Mon* 1999; 11: 1158-77.
  16. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J of Cancer* 1999; 79: 666-72.
  17. Lemen RA. Asbestos in brakes: exposure and risk of disease. *Am J Ind Med* 2004; 45(3): 229-37.
  18. Wilczynska U, Szeszenia-Dabrowska N. The incidence of asbestosis in Poland. *Med PR* 2002; 53(5): 375-9.
  19. Weill H. Biological effects:asbestos-cement manufacturing. *Ann Occup Hyg* 1994; 38(4): 533-8,413.
  20. Kishimoto T, Osmishi K, Saito Y. Clinical study of asbestos-related lung cancer. *Ind Health* 2003; 41(2): 94-100.
  21. Badorrey MI, Monsó E, Txéido A, Pifarré R, Rosell A, Latjos M. Frecuencia y riesgo de neoplasia broncopulmonar relacionada con asbesto. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 1-6.
  22. Callejas Berdonés MJ. Guía de valoración del menoscabo permanente. 3ª Edición (año 2002) Tomo II. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.
  23. Drobnic ME. Evaluación de los casos notificados en el registro EROL de Cataluña en 2002. *Arch. Bronconeumol* 2004; 40 (Suppl 2): 1-151.
  24. Abu Shams K, Pascal I, Boldú J, Marín B, Cebolleros P, Cascante JA, et al. Evaluación de los casos notificados en el registro EROL de Navarra en 2002. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (Suppl 2): 1-151.
  25. Montes I, Rego G, Iscar M, Martínez C, Quero A, Budiño T, et al. Evaluación de los casos notificados en el registro EROL de Asturias en 2002. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (Suppl 2): 1-151.
  26. Oliver LC, Eisen EA, Greene R, Sprince NL. Asbestos-related pleural plaques and lung function. *Am J Ind Med* 1988; 14(6): 649-56.
  27. Normativa sobre el asbesto y su patología pleuropulmonar. Grupo de Trabajo EROL-SEPAR. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 153-68.
  28. Paris C, Benichou J, Rafaelli C, Gevenois A, Fournier L, Menard G, et al. Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high resolution computed tomography among persons exposed to asbestos. *Scand J work Environ Health*. 2004; 30(3): 206-14.
  29. Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C. Asbestos-related pleuropulmonary diseases. Evaluation with dose four-detector row spiral CT. *Radiology* 2004; 233: 182-90.
  30. Martínez C, Monsó E, Quero A. Enfermedades pleuropulmonares asociadas con la inhalación de asbesto, una patología emergente. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 166-177.

## Opacidades nodulares y alveolares múltiples en varón no fumador

J. Jareño Esteban, F.R. Villegas Fernández, A. Rodero Baños, V. Gallego Rodríguez, M.A. de Castro Rey<sup>1</sup>, L. Callol Sánchez

Servicios de Neumología, Hospital Central de la Defensa, Madrid, <sup>1</sup>Hospital Naval del Ferrol, La Coruña

### HISTORIA CLÍNICA

Paciente varón de 48 años de edad, no fumador, de profesión tornero fresador de industria naval. Refería un cuadro clínico de 3 meses de evolución, con infecciones respiratorias de repetición, irritación conjuntival, rinitis, obstrucción nasal, tos escasamente productiva no hemoptoica, sin presentar disnea ni dolor torácico. Ocasionalmente presentaba artralgias, hormigueo en extremidades inferiores, sudoración nocturna y síndrome constitucional. Había recibido tratamiento con antibióticos y descongetivos nasales sin apreciar mejoría. En la exploración se encontraba eupneico, con estertores crepitantes en hemitorax derecho y pequeña lesión nodular superficial en la pierna derecha.

**Laboratorio.** SS: Hb 9,9 g, Htc 30, leucocitos 15.100, plaquetas 610.000. VSG 88. Bioquímica: urea 58 mg/dl, creatinina 1,6 mg/dl, aclaramiento de creatinina: 77 cc/min. Inmunoglobulinas y ECA normales. Estudio inmunológico para conectivopatías negativo. Sistemático de orina: microhematuria, con 30-40 hematias por campo. Test de tuberculina negativo, baciloscopia en esputo negativo. Citología de esputo: negativa para malignidad.

Se realizó una Rx de tórax y tomografía computarizada (TC). (Figs. 1 y 2).

### DESCRIPCIÓN DE LAS IMÁGENES

El paciente presentaba múltiples lesiones nodulares pulmonares en la Rx de tórax, junto a un aumento de densidad alveolar en el LSD. El estudio con TC reveló una condensación alveolar en LSD, junto a lesiones nodulares múltiples bilaterales algunas de ellas con broncograma aéreo, sin signos de cavitación. Una exploración con fibrobroncoscopia no reveló alteraciones en las vías aéreas y los estudios microbiológicos, histológicos y citológicos practicados en las muestras obtenidas fueron negativos.

- Se realizaron diversas pruebas diagnósticas que permitieron establecer el diagnóstico.
- TC de senos paranasales. Se aprecia ocupación con niveles hidroaéreos en los senos frontales y maxilar izquierdo (Fig. 3).

- Inmunología. Determinación de c - ANCA positivos con una titulación de 1/320.
- Biopsia nasal. Alteraciones compatibles con vasculitis granulomatosa necrotizante tipo Wegener.



**Figura 1.** Rx de tórax con lesiones nodulares parahiliares e infiltrado en el LSD.



**Figura 2.** TC de tórax con opacidad alveolar en LSD y múltiples lesiones nodulares bilaterales, alguna de ellas con broncograma aéreo.



**Figura 3.** TC de senos paranasales con ocupación parcial y nivel en el seno maxilar izquierdo.

**Correspondencia:** Dr. Javier Jareño Esteban, C/ Felipe II, nº 4, 7ºD, 28805 Alcalá de Henares, Madrid

## DIAGNÓSTICO

Granulomatosis de Wegener (GW).

## EVOLUCIÓN

Una vez establecido el diagnóstico, se instauró tratamiento con asociación de corticoides y ciclofosfamida, mejorando el paciente tras su instauración. Un mes después de iniciado el tratamiento, la Rx de tórax reveló desaparición de las lesiones pulmonares.

## COMENTARIO

Las vasculitis son enfermedades sistémicas que implican inflamación y necrosis de la pared vascular. Entre ellas se encuentra la GW que, junto a la anginitis de Churg-Strauss (ACS) y la poliangeítis microscópica (PMA) son las que afectan con mayor frecuencia al pulmón. En la GW la vasculitis afecta a los vasos de pequeño calibre (arterias y venas), observándose inflamación granulomatosa necrotizante y glomerulonefritis necrotizante focal. Su causa es desconocida, describiéndose con una frecuencia variable entre 3-9 casos por millón de habitantes. La edad media de presentación se sitúa entre los 40-50 años, sin apreciarse predominancia por ningún sexo<sup>1-5</sup>.

- Las vías respiratorias superiores, el parénquima pulmonar y el riñón, son los órganos más afectados. La afectación pulmonar se presenta en el 75-90%, siendo frecuentes las lesiones nodulares en ocasiones cavitadas, los infiltrados pulmonares alveolares, las atelectasias, derrame pleural, adenopatías y la neumonitis por compresión de las vías aéreas<sup>1-5</sup>. La hemorragia pulmonar, complicación grave pero infrecuente, puede observarse en un 5% de los pacientes<sup>6</sup>. La afectación de las vías aéreas centrales, como la tráquea o de los bronquios principales, son infrecuentes, pudiendo observarse en el 16% de los pacientes<sup>7-8</sup>. La afectación renal se presenta entre un 57-75% de los casos, asociándose a una lesión glomerular y fallo renal<sup>9-10</sup>. El diagnóstico de la GW requiere de una biopsia compatible, generalmente pulmonar, obtenida preferentemente por biopsia pulmonar abierta o a través de videotoracoscopia, siendo menos rentable la biopsia transbronquial. La biopsia nasal también puede proporcionar el diagnóstico en algunos casos, como ocurrió en nuestro paciente<sup>11</sup>.
- La detección de ANCA son de gran ayuda en el diagnóstico de pacientes con sospecha de vasculitis. La fijación con etanol identifica a dos patrones de ANCA mediante inmunofluorescencia. El patrón citoplásmico c-ANCA (antiproteinasa 3), muy característico de esta entidad pero no exclusivo, se presenta en más del 85% de los pacientes con GW activa. El patrón perinuclear p-ANCA (antimieloperoxidasa) se ha asociado a otras vasculitis pulmonares como la ACS (45%) y la PMA (85%)<sup>3</sup>.

El tratamiento combinado con corticoides (prednisona 1 mg/kg día) junto a ciclofosfamida (2 mg/kg día) durante al menos un año una vez alcanzada la remisión, ha mejorado de forma espectacular el pronóstico de la enfermedad<sup>10</sup>. La supervivencia en el primer año alcanza el 90 y el 76% a los 5 años. Sin embargo, las

recidivas son frecuentes, observándose hasta en el 50% de los casos. La mortalidad asciende al 13% de los casos, en general por causas relacionadas con el tratamiento. La urotoxicidad, como las cistitis y el cáncer de vejiga, son complicaciones derivadas del uso de la ciclofosfamida, observándose en el 5% de los pacientes a los 10 años<sup>6,9,11</sup>.

- En la GW con formas localizadas en el aparato respiratorio, el uso de sulfametoxazol (800 mg) y (160 mg) de trimetropin, han demostrado su eficacia en el control de la enfermedad. Así mismo su uso puede contribuir a disminuir las recidivas en aquellos pacientes que alcanzan la remisión completa<sup>6,9,13-15</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schwarz MI. Vasculitis y hemorragia pulmonar. En: Tratado de Neumología. Albert R, Spiro S, Jett J. Ediciones Harcourt SA. 2001.
2. Cordier JF. Pulmonary vasculitis. *Interstitial Lung Diseases*. Olivieri D, Du Bois RM. *European Respiratory Society Journals* 2000; 5;14: 226-43.
3. Langford CA, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999; 54: 629-37.
4. Rosenbluth DB. Pulmonary Vasculitis. *Manual of Pulmonary Diseases and Disorders*. Fishman AP, et al. Mc Graw-Hill. Third edition. 2002. p. 477-81.
5. Sullivan EJ, Hoffman GS. Pulmonary vasculitis. *Clin Chest Medicine* 1998; 19: 759-76.
6. Villegas F, Callol L, Sánchez MJ, Chillón MJ, Jareño J, Moreno M, et al. Hemorragia pulmonar difusa y glomerulonefritis necrotizante en un caso de granulomatosis de Wegener. *Actitud diagnóstica y terapéutica*. *Anales de Medicina Interna* 1995; 12;7: 336-9.
7. Kupeli E, Metha A. Late endobronchial Wegener's Granulomatosis. *Journal of Bronchology* 2002; 9: 125-6.
8. García C, De Miguel E, García R, Alfaro J, Estrada G, López A, et al. Estenosis traqueales en la granulomatosis de Wegener. XXXVII Congreso Nacional SEPAR 4-8 Junio. Madrid. *Arch Bronchoneumol* 2004 (Suppl 2).
9. Hoffman GS, Gail SK, Leavitt RY, Hallahan CW, Levovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine* 1992; 116: 488-98.
10. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's Granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97: 906-12.
11. Rasmussen N. Ear nose and throat manifestations in c-ANCA positive vasculitides. Diagnostic, therapeutic and pathogenic implications. *Ann Med Int* 1992; 143: 401-4.
12. Talar Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Inter Med* 1996; 124: 477-84.
13. Villegas F, Callol L, Moreno M, Cuevas A, Gómez de Terreros FJ. Trimetropin -sulfametoxazol en el tratamiento de un caso de granulomatosis de Wegener localizada. *Rev Clin Esp* 1991; 188: 358-61.
14. Fontenot A, Jennings C, King TE. Pulmonary opacities and glomerulonephritis in a 15 year old boy. *Chest* 1998; 113: 525-7.
15. Stegeman CA, Cohen JW, De Long PE, et al. Trimethoprim - sulfamethoxazole for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 16-20.

# Disnea en mujer con antecedentes de plomaje pulmonar

B. Steen, M. García-Salmones, A. Ramos, M. Izquierdo, M.J. Linares

Unidad de Neumología, Fundación Hospital Alcorcón, Madrid

## CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años, sin hábitos tóxicos, con antecedentes personales de litiasis renal expulsiva a los 37 años, HTA en tratamiento con diuréticos, hernia de hiato y gastritis antral sin episodios de hemorragia digestiva en tratamiento con omeprazol. Como antecedente neumológico la paciente refería haber tenido tuberculosis pulmonar a los 18 años, con caverna localizada en lóbulo superior derecho, tratada con neumotórax y relleno pleural con parafina (no aportaba informes). Acude a nuestra consulta por disnea progresiva sin referir tos, expectoración, fiebre, dolor torácico, ortopnea, ruidos respiratorios ni edemas. A la exploración física destaca la presencia de asimetría torácica con pérdida de volumen de hemitórax derecho, con disminución significativa del murmullo vesicular ipsilateral, sin otros hallazgos. Dentro de las exploraciones complementarias presentaba: hemograma y bioquímica normales, gasometría arterial basal con pH 7.40, pCO<sub>2</sub> 52.50 mmHg, pO<sub>2</sub> 52.00 mmHg, bicarbonato 32.90 mmol/L, O<sub>2</sub> SATc 85,20%; pruebas de función respiratoria con espirometría con FVC 850 cc (42%), FEV<sub>1</sub> 630 cc (38,2%), FEV<sub>1</sub>/VC 74% (98%), volúmenes pulmonares con TLC 4.471 (108,7%), RV 3.391 (189%), RV/TLC 75 (181%); el electrocardiograma mostraba ritmo sinusal y datos de sobrecarga ventricular derecha; en el ecocardiograma había hipertrofia ventricular izquierda con fracción de eyección normal y datos indirectos de sobrecarga derecha no pudiéndose estimar la presión pulmonar (PSAP); en la radiografía de tórax (Fig. 1) se observaba opacificación de la práctica totalidad del pulmón derecho con calcificación periférica de la misma (sólo estaba aireado parcialmente la zona paracárdica) y pérdida de volumen ipsilateral (la paciente aportaba radiografías previas de hacía 5 y 10 años superponibles a la actual); la tomografía axial computarizada (TAC) (Fig. 2) mostraba el pulmón derecho pequeño y colapsado, y la cavidad pleural residual derecha rellena de contenido hipodenso con calcificación grosera en toda la periferia que, en su porción más declive, presenta múltiples imágenes redondeadas hiperdensas, la mayor de 5 cm. Se inició tratamiento con oxigenoterapia y se planteó a la paciente la necesidad de valorar ventilación mecánica no invasiva domiciliaria, que rechazó.



Figura 1. Radiografía de tórax.

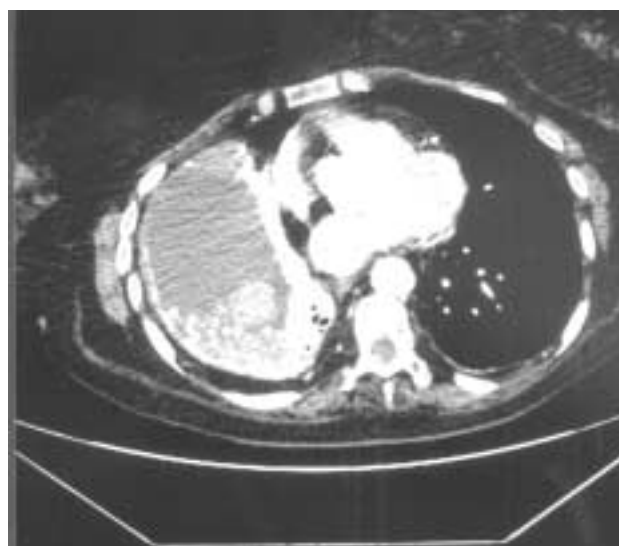


Figura 2. Imagen de TAC.

**Correspondencia:** Dra. B. Steen, Unidad de Neumología, Fundación Hospital Alcorcón, Avda. de Budapest s/n 28922 Alcorcón (Madrid)  
e-mail: bsteen@fhalcorcon.es

## COMENTARIO

En la actualidad la cirugía no tiene ninguna indicación en el tratamiento de la tuberculosis y es poco habitual encontrar alteraciones radiológicas derivadas de la misma como las descritas en nuestra paciente. Sin embargo, en la época prequimioterapia los procedimientos quirúrgicos eran los más utilizados para vencer la enfermedad. Uno de los métodos más empleados era el colapso pulmonar mediante neumotórax extrapleurales rellenando el espacio creado con una sustancia que ejerciera una presión continua sobre el pulmón colapsado impidiendo su reexpansión (lo que se denomina plombaje)<sup>1,2</sup>; de esta manera se cortaba la ventilación de la zona pulmonar afectada (habitualmente los lóbulos superiores) y se impedía la diseminación de la enfermedad por el árbol traqueobronquial<sup>2</sup>. El primero en utilizar esta técnica fue Tuffier<sup>1,3</sup> a finales del siglo XIX, que utilizó para el relleno primero nitrógeno y, posteriormente, almohadillas de tejido adiposo. Fue Baer<sup>1</sup> quien propuso en 1913 el uso de la parafina como sustancia ideal para el plombaje al ser elástica, no reabsorbible, inerte y blanda, y, aunque se emplearon otros muchos materiales (cera, gelatina, bolas de lucita, esponjas de polietileno, etc.)<sup>1,4</sup>, la parafina fue el producto más utilizado. Las complicaciones inmediatas del procedimiento eran, fundamentalmente, el paso del material de plombaje al pulmón o a otros espacios no deseados, y la infección. Recientes estudios han puesto de manifiesto la presencia de complicaciones tardías (incluso pasadas varias décadas del procedimiento<sup>5</sup>) como la perforación hacia la pared torácica

o hacia un bronquio (con expectoración hemoptoica y vermiforme), la aparición de neoplasias por haber usado materiales carcinógenos, la infección en forma de empiema y fístulas pleurocutáneas o pleurobronquiales<sup>2,3,6</sup>; el tratamiento de estas complicaciones es quirúrgico, extrayendo el material de relleno. En el caso de nuestra paciente no se han evidenciado complicaciones derivadas del plombaje propiamente dicho sino del trastorno ventilatorio restrictivo toracógeno secundario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sauret J. La colapsoterapia y la cirugía de la tuberculosis pulmonar. En: La tuberculosis a través de la historia. Madrid. RAYMA Servicio Editorial SL, 1990.
2. Gunderman RB, Olak J, Jain M. Late extrusion of pulmonary plombage. *Chest* 1996; 109(4): 1103-5.
3. Stobernack A, Achatzy R, Engelmann C. Delayed complications after extrapleural pneumonolysis for lung tuberculosis. *Chirurg* 1997; 68(9): 921-7.
4. Caminero Luna JA. Breves reseñas históricas sobre la tuberculosis. En: Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. UICTER (Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias). Paris, 2003.
5. Nell H, Buxbaum A, Czedron A, Vetter N. Fatal complication of paraffin plombage after half a century. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110(20): 729-31.
6. Horowitz MD, Otero M, Thurer RJ, Bolooki H. Late complications of plombage. *Ann Thorac Surg* 1992; 53(5): 803-6.

## Derrame pleural bilateral como primera manifestación de un lupus eritematoso sistémico

M. Gil López<sup>1</sup>, V. Amiano Giraldo<sup>1</sup>, J. de Miguel Díez<sup>2</sup>, M.P. Resano Barrio<sup>2</sup>, S. Sánchez Ruiz<sup>1</sup>, J.S. Filgueira Rubio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna III, <sup>2</sup>Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

### INTRODUCCIÓN

El *lupus* eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de base autoinmune que puede afectar a cualquiera de las estructuras del aparato respiratorio. Presentamos el caso clínico de una paciente con derrame pleural bilateral como única manifestación inicial de esta conectivopatía.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 28 años de edad sin antecedentes de interés, salvo alergia al ibuprofeno. Acudió a urgencias en mayo de 2003 por un cuadro de dos semanas de evolución de síndrome seudogripal, astenia y fiebre de hasta 39° C que no había cedido con tratamiento sintomático pautado por su médico de atención primaria. En los últimos días presentaba, además, calambres en ambos miembros inferiores, poliuria, polidipsia, náuseas y vómitos alimentarios. La exploración física resultó anodina. Se realizó una analítica sanguínea en la que destacaba el hallazgo de insuficiencia renal (creatinina de 4,4 mg/dL y urea de 149 mg/dl) no conocida previamente, así como una hipercalcemia de 17,2 mg/dl comprobada en tres mediciones repetidas. El hemograma y la coagulación resultaron normales. Tras tratamiento con hiperhidratación, furosemida, corticoides y bifosfonatos, disminuyó la calcemia, desapareció la fiebre y se recuperó la función renal, ingresándose la paciente para estudio. Durante toda su estancia en planta, la paciente permaneció afebril y asintomática. Se solicitó radiografía de tórax, ecografía abdominal, ecografía cervical y gammagrafía paratiroidea sin que se detectaran hallazgos reseñables en dichas pruebas. Todas las determinaciones de PTH se encontraron dentro de los parámetros normales, así como los niveles de 25-OH-vitamina D, fósforo, cortisol, hormonas tiroideas y proteinograma. Ante la estabilidad de la calcemia y la inexistencia de hallazgos diagnósticos, se decidió el alta hospitalaria para continuar el estudio de forma ambulatoria.

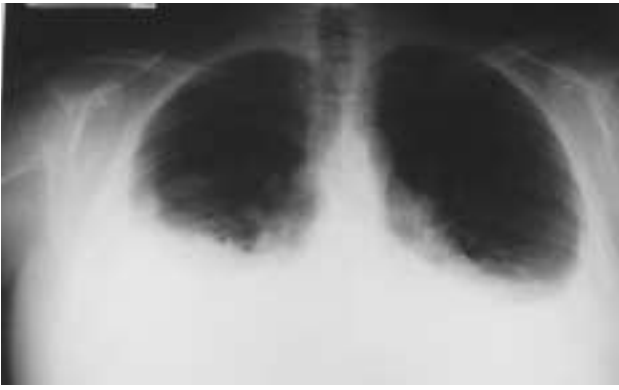
Un mes después de la fecha de alta acudió nuevamente a urgencias refiriendo disnea creciente hasta hacerse de mínimos esfuerzos, edemas en miembros inferiores y aumento del perímetro abdominal. No presentaba dolor torácico, ortopnea ni síndrome febril. En la exploración física destacaba la abolición del murmullo

auscultatorio en la mitad inferior de ambos campos pulmonares, signos de ascitis y edemas con fovea hasta la raíz de ambos miembros inferiores. En esta ocasión, la analítica no presentaba alteraciones, incluidas la calcemia y la función renal, y en la radiografía de tórax se evidenciaba derrame pleural bilateral con atelectasia compresiva secundaria (Fig. 1). Nuevamente ingresó en planta, donde se realizó una toracocentesis diagnóstica, hallando un líquido pleural compatible con un exudado, con ADA y baciloscopia negativos, cultivo estéril y citología correspondiente a extendido inflamatorio inespecífico. En la tomografía computarizada (TC) torácica se confirmó la existencia de dicho derrame, evidenciando además ascitis y una tumoración sólida en región parauterina derecha de 3-4 cm de diámetro. En la ecografía pélvica dicha masa se visualizaba como dependiente del ovario derecho. Ante la sospecha de síndrome de Meigs, se contactó con el servicio de ginecología para programar una laparoscopia. Ambos anejos presentaban aspecto normal en la laparoscopia y sólo se encontró una masa de 3 cm de diámetro a nivel del cuerno uterino derecho que resultó un simple mioma. No se hallaron signos de neoplasia en el resto de la cavidad abdominal y el peritoneo. En este tiempo recibimos los resultados de inmunología entre los que destacaban la positividad de los ANAs a título alto (1/640) y los anticuerpos anti-Ro, siendo los anti-DNA-nativo, anti-La, anti-RNP, anti-Sm y ANCA, negativos. La determinación de los factores del complemento resultó normal. La función respiratoria de la paciente empeoraba progresivamente como consecuencia del aumento del derrame pleural, precisando colocación de tubos de drenaje en ambos hemitórax (Fig. 2). Tras la retirada de dichos tubos el drenaje se reprodujo rápidamente. Ante la sospecha de enfermedad autoinmune (posiblemente debut de LES) no clasificable por la falta de criterios diagnósticos suficientes y habiendo descartado razonablemente la etiología infecciosa y neoplásica del cuadro clínico, se decidió instaurar tratamiento con corticoides. Antes de iniciar el tratamiento se realizó una biopsia pleural que resultó inespecífica. Al día siguiente de comenzar el tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso/día se hizo patente la mejoría de la disnea y días más tarde pudo corroborarse la importante disminución del derrame en las radiografías torácicas.

En la revisión realizada en las consultas externas al mes del alta la paciente refería encontrarse sin disnea, pero presentaba cuatro síntomas que no había tenido hasta entonces: aftas orales, eritema malar, poliartritis distal y simétrica, y alopecia. Los tres primeros, sumados a la serositis y los ANAs positivos del ingreso

**Correspondencia:** M. Gil López, Servicio de Medicina Interna III, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/ Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid  
e-mail: marcosgil@telefonica.net





**Figura 1.** Radiografía de tórax al inicio del cuadro clínico: derrame pleural bilateral.

previo, permitan diagnosticar a la paciente de LES al cumplir 5 criterios del *American College of Rheumatology*<sup>1,2</sup> (de los cuales sólo se exigen 4) para dicha enfermedad.

## DISCUSIÓN

La afectación del aparato respiratorio es un hecho frecuente en las conectivopatías de base autoinmune. El LES puede afectar a todos los componentes del aparato respiratorio, incluyendo vías respiratorias superiores, parénquima y vasculatura pulmonares, pleura y musculatura respiratoria.

Se desconoce la incidencia real de la afectación pulmonar del LES, ya que la mayoría de las series de casos publicadas están realizadas con enfermos graves o en estudios necrópsicos<sup>1</sup>. La serie de Buján, et al., publicada en 2003 y que incluye 239 pacientes, halló manifestaciones pulmonares en el 30% de los mismos, siendo la pleuritis (15%) y el derrame pleural (13%) los hallazgos más frecuentes al inicio del diagnóstico<sup>2</sup>. Sin embargo, el estudio sobre pruebas funcionales respiratorias de Silberstein evidenció alteraciones de la difusión en pacientes asintomáticos y con radiografía torácica normal en más del 70% de los casos<sup>3</sup>.

El mecanismo patogénico de la afectación pulmonar del LES es también desconocido y ninguna de las lesiones histológicas es específica de esta enfermedad. Algunos autores consideran que los inmunocomplejos presentes en el pulmón estimulan la producción de citoquinas con capacidad de atracción de células inflamatorias y el desarrollo posterior de diferentes tipos de lesiones según la localización de dichos inmunocomplejos<sup>4</sup>. Pero el mecanismo lesional no se explica sólo por este hecho, ya que se ha demostrado la presencia de inmunocomplejos en pulmones sanos así como lesiones pulmonares en su ausencia, lo que obliga a pensar en la existencia de otros mecanismos adicionales. Se ha evidenciado la existencia de anticuerpos anti-Ro séricos en el 81% de los pacientes con neumonitis lúpica pero por el momento no existe correlación entre anticuerpos circulantes y desarrollo de afectación pleural.

La pleuritis con o sin derrame es la manifestación más frecuente del aparato respiratorio y la única que forma parte de los criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology*<sup>1,2</sup>. En la serie de Cervera, el 36% de los 1.000 pacientes incluidos habían sufrido pleuropericarditis en el momento de su entrada en el estudio<sup>5</sup>.

Los síntomas de la pleuritis lúpica son indistinguibles de los que pueden aparecer en cualquier otra enfermedad, con dolor torácico de características pleuríticas con o sin disnea y con o sin alte-



**Figura 2.** Radiografía de tórax: drenaje bilateral mediante tubos de tórax.

raciones radiológicas. Puede ser la primera manifestación del LES, como en este caso, o aparecer a lo largo de la evolución del cuadro. La lesión histológica es inespecífica, mostrando infiltrados perivasculares mononucleares, depósitos de fibrina y, muy rara vez, inmunofluorescencia positiva para inmunoglobulinas y complemento<sup>1</sup>. El líquido pleural típico es un exudado linfocitario, aunque puede ser de predominio polimorfonuclear en las fases iniciales. El hallazgo de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA y/o células LE en el líquido se consideran prácticamente diagnósticos. Los niveles bajos de complemento son altamente sugestivos, aunque no específicos, de LES ya que también pueden hallarse en el derrame pleural de la artritis reumatoidea, aunque en esta enfermedad es también sumamente frecuente hallar niveles disminuidos de glucosa, hecho que no suele darse en el LES.

Existen pocos ensayos clínicos que aborden el tratamiento de las manifestaciones pulmonares del LES. La mayoría de los estudios terapéuticos están centrados en la neumonitis lúpica. La pleuritis lúpica suele responder favorablemente a dosis moderadas de prednisona<sup>6</sup>, aunque en ocasiones requiere medidas invasivas como colocación de tubos de drenaje torácico. Un ensayo controlado a largo plazo ha demostrado la utilidad de los antipalúdicos en el tratamiento de la pleuritis del LES<sup>7</sup>. No se dispone en el momento actual de suficientes datos acerca del tratamiento con otros inmunosupresores, pero parece que la azatioprina puede ser útil en el tratamiento de la afectación pleural, sobre todo en casos corticorresistentes o corticodependientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Orens JB, Martínez FJ, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998; 19: 641-5.
- Buján S, Ordi-Ros J, Paredes J. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis* 2003; 62, 9: 859-65.
- Silberstein SL, Barland P, Grayzel AI. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence, classification and correlation with other organ involvement. *J Rheumatol* 1980; 7: 187-95.
- Turner-Warwick M. Some connective tissue disorders of the lung. *Postgrad Med J* 1988; 64: 497-504.
- Cervera R, Khamashta M, Font J. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1980; 7: 187-95.
- Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary complications of SLE. *Thorax* 2000; 55: 159-66.
- Meinao IM, Sato EI. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 237-41.

---

# Síndrome de distrés respiratorio del adulto secundario a neumonía neumocócica en paciente con etilismo crónico

A. Naranjo, P. Alonso, C. Torrecilla, E. Antón, Z. Al Nakeeb, A. Casanova, R.M. Girón

*Servicio de Neumología y Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid*

El síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA) es un cuadro caracterizado por insuficiencia respiratoria aguda con infiltrados radiológicos bilaterales, refractaria a altas concentraciones de oxígeno, que requiere ventilación mecánica para su resolución. Su etiología es variada, pudiendo producirse por daño directo o indirecto pulmonar. En general, tiene mal pronóstico con una mortalidad superior al 50%. Presentamos un caso clínico de neumonía neumocócica en una paciente con cirrosis enólica, que desarrolló un SDRA.

**Palabras clave:** Síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto; Neumonía neumocócica en alcohólicos; Ventilación mecánica.

---

*The acute adult respiratory distress syndrome (ARDS) is a disorder characterized by an acute respiratory failure with diffuse alveolar infiltrates, resistant to oxygen which requires mechanical ventilation. It could be caused by direct or indirect lung injury. Its prognosis is hard with a mortality rate over 50%. We describe the case of pneumonia in a female with alcoholic cirrhosis who developed ARDS.*

**Key words:** Acute respiratory distress syndrome; Pneumonia in alcoholism; Mechanical ventilation.

---

## INTRODUCCIÓN

A continuación exponemos el caso clínico de una paciente con cirrosis enólica y una neumonía neumocócica, que desarrolló un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), requiriendo su ingreso en UCI. El SDRA es una de las principales complicaciones de las neumonías en pacientes alcohólicos, se presenta en un 24-43% de los casos y su mortalidad es superior al 50%<sup>1</sup>. Se describe como una insuficiencia respiratoria aguda con infiltrados radiológicos bilaterales, resistente al tratamiento con oxígeno a altas concentraciones, y que precisa soporte respiratorio con ventilación mecánica para su resolución. Repasamos su etiología, diagnóstico y tratamiento<sup>2-4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años, con los antecedentes personales de fumadora activa y hepatopatía crónica de origen enólico (estadio C de *Child*), que acudió al Servicio de Urgencias por síndrome confusional agudo, con pérdida de conocimiento y caída al suelo. A su llegada a Urgencias la paciente estaba ligeramente desorientada en espacio y tiempo, se observaba en la cavidad oral macroglosia con importante hematoma en el suelo de la boca, fiebre de 39° C, taquipnea a 28 rpm y roncus dispersos en la auscultación pulmonar. En la analítica destacaba una coagulopatía con tiempo de protrombina 39%, trombopenia de 20.000 plaquetas

/mm<sup>3</sup> y alteración del perfil hepático. Los parámetros de la gasometría arterial basal eran los siguientes: P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> 63 mmHg, P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> 27 mmHg y saturación de O<sub>2</sub> de 94%. La radiografía de tórax mostraba una condensación de características alveolares en lóbulo superior derecho (LSD) compatible con neumonía (Fig. 1). Se inició tratamiento empírico intravenoso con cefotaxima 2 g/8 horas y azitromicina 500 mg/24 horas.

A las 24 horas la paciente ingresa en el Servicio de Reanimación Anestésica para vigilar el compromiso de la vía aérea superior secundario al hematoma lingual. Durante su estancia la paciente muestra descenso de los niveles de hemoglobina hasta 7,6 g/dl, sin evidencia de sangrado digestivo, aunque presenta episodios importantes de epistaxis, que precisan de taponamiento nasal y transfusiones de plasma, concentrados de hematíes y bolsa de plaquetas. En los hemocultivos se aísla *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos. Se realiza cambio del tratamiento antibiótico a imipenem, para cubrir además bacterias anaerobias por posible aspiración nasogástrica. La enferma se mantiene afebril, sin leucocitosis y estable desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio, decidiéndose su alta al área de hospitalización del Servicio de Medicina Interna.

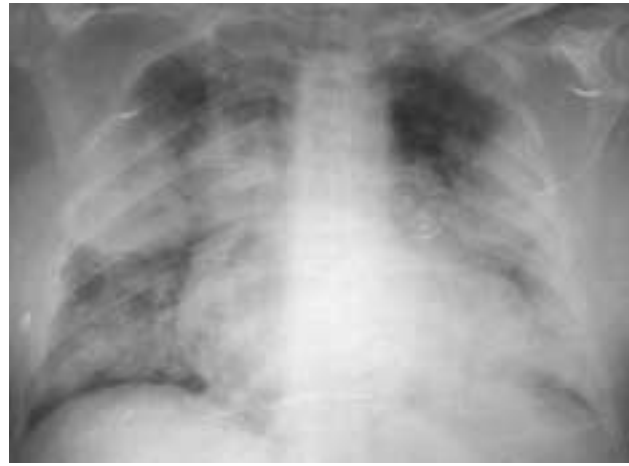
En menos de 24 horas, presenta un nuevo episodio de epistaxis, fiebre de 38,5° C e importante deterioro clínico con tiraje supraclavicular e intercostal, respiración abdominal, crepitantes bilaterales hasta campos superiores, taquicardia sinusal a 150 lpm, saturación de O<sub>2</sub> de 77% con una fracción inspiratoria de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) del 100% y una radiografía de tórax con infiltrados bilaterales compatibles con edema agudo de pulmón y/o distrés respirato-

---

**Correspondencia:** Dra. A. Naranjo, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, C/ Diego de León 62, 28006 Madrid  
e-mail: anaranjo25@yahoo.es



**Figura 1.** Radiografía posteroanterior de tórax donde se observa infiltrado de característica alveolar en lóbulo superior derecho.



**Figura 2.** Radiografía posteroanterior de tórax donde se observan infiltrados alveolares bilaterales.

rio agudo (Fig. 2). Se decide su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde se procedió a la intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica. Durante su estancia en UCI la paciente se mantuvo sedada y con signos de encefalopatía hepática. Precisó aminas a bajas dosis para mantenerse hemodinámicamente estable y nuevas transfusiones por resanguado y anemia, hasta conseguir controlar la coagulopatía y trombopeenia, secundarias a su hepatopatía de base y a la coagulación intravascular diseminada. Desde, punto de vista respiratorio, la paciente tuvo que estar conectada a ventilación mecánica controlada por presión con niveles bajos de PEEP, con varias desconexiones fallidas, hasta conseguir la mejoría gasométrica. Progresivamente fue mejorando el infiltrado neumónico en LSD, aunque persistían los infiltrados parcheados alvéolo-intersticiales, a pesar de forzar la diuresis con diuréticos. Finalmente, tras 15 días de estancia en UCI, se traslada a la paciente a la Planta del Servicio de Digestivo, donde fue dada de alta posteriormente con buena evolución clínica.

## DISCUSIÓN

En este caso hemos expuesto un ejemplo de SDRA en el contexto de una neumonía neumocócica en un paciente con enolismo crónico.

El síndrome de distrés respiratorio del adulto fue descrito por primera vez con esta denominación por Asbaugh, Bigelow, Petty y Levine en 1967, como un cuadro agudo de hipoxemia resistente a tratamiento con oxígeno e infiltrados pulmonares bilaterales, de origen no cardiogénico. En 1988 Murray et al. ampliaron la definición teniendo en cuenta la cronicidad, severidad y etiología del cuadro. Pero no fue hasta 1994, en La Conferencia de Consenso Americana-Europea sobre SDRA, cuando se establecieron sus criterios diagnósticos actuales: insuficiencia respiratoria aguda, con  $P_aO_2/FiO_2 \leq 200$  mmHg, infiltrados pulmonares radiológicos bilaterales y presión capilar pulmonar menor de 18 mmHg o sin datos clínico-radiológicos de insuficiencia cardiaca (Tabla I). Estos criterios sirven, además, para hacer el diagnóstico diferencial con dos cuadros similares, el daño pulmonar agudo, en el que la  $P_aO_2/FiO_2 \geq 200$  mmHg pero  $\leq 300$  mmHg y el edema pulmonar hemodinámico, en el que la hipoxemia y los infiltrados alveolares se corrigen tras haber disminuido la presión

capilar pulmonar. En nuestro caso, tanto la hipoxemia como los infiltrados no respondieron al tratamiento con diuréticos y altas concentraciones de oxígeno, persistiendo estos últimos a la resolución del cuadro lo que, junto a la falta de signos clínicos de fallo ventricular, nos orientó al diagnóstico de SDRA frente al de insuficiencia cardiaca congestiva, que se planteó en un primer momento<sup>2-4</sup>.

La incidencia del SDRA varía según la población que se estudie desde 1 a 13,5 casos/100.000 habitantes/año. En España, en un estudio realizado en las Islas Canarias, varió de 1,5-3,5 casos/100.000 habitantes, siendo en todos los casos inferior a la incidencia del daño pulmonar agudo<sup>2-4</sup>.

Su etiología es múltiple, pudiéndose diferenciar causas por lesión pulmonar directa o indirecta (Tabla II). En nuestro caso el desencadenante del SDRA fue una neumonía que, junto con la aspiración de material gástrico, es la causa de daño directo más importante (40% de los casos)<sup>4</sup>. La neumonía, en nuestro caso, se agravó por la patología de base de la paciente, alcoholismo crónico; está descrito en varios trabajos que entre un 25 y 30% de las neumonías en alcohólicos ingresados en UCI desarrollan SDRA<sup>1</sup>. Las diferentes etiologías dan lugar a un proceso inflamatorio agudo en tres etapas, iniciación, amplificación y lesión, en las que se produce el reclutamiento y activación de células inflamatorias, con liberación de sustancias tóxicas, que provocan una alteración estructural y funcional de la vía aérea con aumento de la permeabilidad capilar, disminución de la síntesis de surfactante, edema intersticial y alveolar, que origina una alteración de la relación V/Q con un efecto *shunt*, que explica la falta de respuesta de la hipoxia a altas concentraciones de oxígeno. Si el cuadro no se corrige en esta fase de edema, puede evolucionar a una fase de proliferación fibroblástica, desarrollando con el tiempo una fibrosis pulmonar crónica. La clínica de insuficiencia respiratoria aguda, con cianosis, taquipnea y aumento del trabajo respiratorio, con imagen radiológica de edema pulmonar no cardiogénico persistente, queda explicada una vez conocida la fisiopatología<sup>2-4</sup>.

El tratamiento del SDRA abarca varias vertientes, incluyendo el tratamiento etiológico, el soporte respiratorio, hemodinámico y nutricional, siendo fundamental el soporte ventilatorio. La ventilación mecánica, en la mayoría de los casos, será invasiva, con volúmenes circulantes bajos, 5-7 ml/kg de peso y pre-

**TABLA I.** Criterios de distrés respiratorio del adulto

Insuficiencia respiratoria aguda, de causa pulmonar o no pulmonar (se excluyen enfermedades pulmonares crónicas e insuficiencia ventricular izquierdo)

Hipoxemia refractaria:  $P_aO_2/FiO_2 \leq 200$  mmHg

Infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax

Presión capilar pulmonar  $\leq 18$  mmHg, o no signos clínicos radiológicos de insuficiencia cardíaca

siones pico inferiores a 35 cm de  $H_2O$ , intentando mantener una saturación cercana al 90% con una  $PaCO_2$  de hasta 70 mmHg (hi-  
poventilación controlada o hipercapnia permisiva), y una PEEP  $\leq 5$  cm de  $H_2O$  si fuese necesaria, para evitar las complicaciones de la ventilación<sup>5</sup>. Otros métodos que pueden ayudar al soporte ventilatorio incluyen el uso de óxido nítrico (NO) inhalado que mejora la oxigenación disminuyendo el efecto *shunt*<sup>6,7</sup>; el decúbito prono, que favorece la oxigenación mejorando la ventilación de las áreas pulmonares dorsales más afectadas<sup>8</sup>; el uso de surfactante, que también ha mejorado la oxigenación de forma experimental aunque, como los dos anteriores, sin aumentar la supervivencia<sup>9</sup>, la oxigenación por membrana extracorpórea y la ventilación líquida con perfluorocarbonados<sup>2-4</sup>.

El pronóstico del SDRA es malo, con una mortalidad superior al 50% que puede incrementarse dependiendo de la edad del paciente, su patología basal, la etiología desencadenante y las complicaciones asociadas. La causa de muerte precoz más frecuente es la sepsis y la tardía, el fallo multiorgánico, con un 90% de mortalidad si afecta a tres órganos. Como factores de riesgo se barajan: edad  $> 65$  años, etiología extrapulmonar, neoplasias, cirrosis, inmunosupresión, número de días de ventilación mecánica, necesidad de fármacos vasoactivos y fallo ventricular. Como secuelas puede aparecer una reducción del volumen espiratorio en el primer segundo, de la capacidad vital forzada y de la difusión de CO en el 75-100% de los casos que suele corregirse tras el primer año, y una alteración gasométrica durante los primeros seis meses. Como se ha mencionado anteriormente, también puede desarrollarse con el tiempo una fibrosis pulmonar crónica<sup>2-4</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cuny J, Chapman JL, Lambiotte. Prognosis of severe community-acquired pneumonia in alcoholic patients hospitalized in intensive care. *Presse Med* 2003; 32: 1162-4.
2. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care. 5: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax* 2000; 57: 452-8.
3. Blanquer J, Blasco ML, Ramón M, González ML. Distrés respiratorio del adulto. En: Caminero JA, Fernández L, eds. *Manual de Neumología y cirugía torácica*. Madrid: Editores Médicos SA; 1998. p. 759-75.

**TABLA II.** Causas del síndrome de distrés respiratorio del adulto

### Lesión pulmonar directa

Neumonía: virus (citomegalovirus, influenza), bacterias (neumococo, *Legionella*)

Broncoaspiración de contenido gástrico

Tromboembolismo pulmonar

Semiahogamiento

Inhalación de tóxicos ( $O_2$  a altas concentraciones,  $NH_4...$ )

Contusión pulmonar

Hemorragia alveolar difusa

Radiaciones

Edema pulmonar de las grandes alturas

### Lesión pulmonar indirecta

Sepsis

*Shock* de cualquier etiología

Politransfusiones, plasmaféresis y leucoféresis

Derivación cardiopulmonar

Pancreatitis

Politraumatismos y quemaduras

Tóxicos: barbitúricos, salicilatos, heroína, mórnicos, contrastes...

Alteraciones metabólicas (uremia, cetoacidosis diabética)

Alteraciones hematológicas (coagulación intravascular diseminada)

Hipertensión intracraneal

4. Rialp G, Mancebo J. Insuficiencia respiratoria aguda. Síndrome del distrés respiratorio agudo. En: Villasante J, ed. *Enfermedades respiratorias*. Madrid: Aula Médica; 2002. p. 203-9.
5. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Auncukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-36.
6. Taylor RW, Immerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Kelly KM, et al. Low dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1629-31.
7. Dellinger RP. Inhaled nitric oxide in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 881-3.
8. Pelosi P, Brazzi L, Gattioni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Resp J* 2002; 20: 1017-28.
9. Fresking I, Günther A, Seeger W, Pison O. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1699-717.

# Tabaquismo

Grupo de Trabajo de Tabaquismo de Neumomadrid\*

## EPIDEMIOLOGÍA

### 1. Consumo de tabaco durante el embarazo en España; análisis por años, comunidades autónomas y características maternas.

Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E, Bermejo E y Grupo Periférico del ECEMC. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2005; 124: 86-92.

**Objetivo:** Estudiar si se ha producido alguna variación en el hábito de fumar durante el embarazo en España.

**Sujetos y método:** Utilizaron de 31.056 madres de niños sin defectos congénitos, procedentes de toda España, recogidas con la misma metodología en todo el país. Se analizó la evolución en el hábito de fumar por años, comunidades autónomas y características de consumo.

**Resultados:** En los últimos años (1995-2002), el 30,31% de las madres fumó durante el embarazo, con variaciones entre diferentes grupos étnicos. Se observa un incremento secular de la prevalencia de madres fumadoras entre 1978 y 1991, estabilizándose posteriormente en el 27-28%. No se observa una disminución secular en los análisis por edades maternas, cantidades y autonomías. Sólo las madres con un mayor nivel de escolaridad muestran un descenso en el hábito de fumar en 1993, estabilizándose alrededor del 23%. Las madres con menos de 25 años son las que más fuman en todos los años. Se confirma la estrecha relación entre tabaco, alcohol y otras drogas.

**Conclusiones:** Nuestros datos indican que no ha disminuido la prevalencia de mujeres que fuman durante la gestación ni por años ni por comunidades, aunque el 19,19% dejó de hacerlo en los primeros meses de embarazo. Las madres más fumadoras en todos los años son las más jóvenes. Estos resultados muestran la necesidad de aumentar la información para que las mujeres dejen de fumar antes del embarazo.

### 2. Changes in smoking habits in adults: results from a prospective study in Spain.

Agudo A, Pera G, Rodríguez M, Quirós JR, Navarro C, Martínez C, et al. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 235-243.

**Objetivo:** Evaluar los cambios en el hábito tabáquico y los factores relacionados en adultos sanos de 5 regiones de España.

**Métodos:** Se comparó el consumo de tabaco en el momento del reclutamiento y a los 3 años en 14.288 hombres y 23.983 mujeres de 35 a 64 años.

**Resultados:** La tasa de cesación por 1.000 personas-año fue de 57,4 en varones y 43,2 en mujeres. La tasa de recaída fue de 37,6 y 48,8 por 1.000 personas-año en varones y mujeres, respectivamente. La tasa de iniciación por 1.000 personas-año entre los varones que nunca habían fumado fue de 12,5 y de 2,7 para las mujeres. La cantidad de cigarrillos fumados y el tiempo desde el abandono fueron factores predictores de abandono y recaída, respectivamente. Un elevado consumo de alcohol se asoció con menores tasas de abandono y con mayores posibilidades de recaída e iniciación, principalmente entre los varones. En las mujeres, el nivel de educación se relacionó con las tasas de cesación e iniciación.

**Conclusiones:** Los cambios en el hábito tabáquico de la población española de 35 a 64 años de edad resultan sólo en una pequeña reducción en la prevalencia.

### 3. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers.

Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Viejo JL, Masa JF, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Fernández Fau L, Sobradillo V. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 985-95.

**Objetivo:** Identificar factores asociados con el diagnóstico y el daño en la calidad de vida en un grupo de pacientes con EPOC en el contexto de un estudio poblacional epidemiológico.

**Diseño:** Se trata de un estudio epidemiológico multicéntrico y poblacional. 363 pacientes diagnosticados de EPOC a partir de una población de 4035 individuos de entre 40 a 69 años de edad.

**Intervenciones:** Se realizó espirometría y se completaron los cuestionarios de calidad de vida (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) y el de la *European Commission for steel and coal*. Se construyeron modelos de regresión logística para identificar variables asociadas con el diagnóstico previo de EPOC y con EPOC en no fumadores. Se ensayó un modelo de regresión múltiple lineal para identificar variables que causaran daño de los factores de calidad de vida.

**Resultados:** Sólo 79 pacientes (21,7%) habían sido diagnosticados previamente. La severidad de la enfermedad expresada por las cifras de FEV<sub>1</sub>, déficit de calidad de vida, enfermedad previa respiratoria y presencia de pitidos se asociaron significativamente con diagnóstico previo. Ser mujer, mayor de 55 años con enfermedad respiratoria previa y sin expectoración o pitidos, eran

\*Grupo de Trabajo de Tabaquismo de Neumomadrid: De Granda JI, Ramos Pinedo A, Jiménez Ruiz CA, De Miguel Díez J, Rodríguez Hermosa JL, Solano Reina S.

características de EPOC en no fumadores. Un empeoramiento de la calidad de vida se asociaba con el padecimiento de síntomas crónicos especialmente disnea y con mayor edad, comorbilidad cardíaca y daño en la función pulmonar.

**Conclusiones:** El diagnóstico de EPOC en la comunidad es más fácil en pacientes con peor función pulmonar y mala calidad de vida. Pitidos es el síntoma más fuertemente asociado con el diagnóstico de EPOC. Mujeres de más de 55 años, con enfermedad respiratoria previa, sin síntomas respiratorios y con obstrucción leve al flujo aéreo componen la mayoría de los individuos del grupo de EPOC en no fumadores. Síntomas respiratorios crónicos están fuertemente asociados con daño en la calidad de vida.

## EPIDEMIOLOGÍA Y TRATAMIENTO

### 4. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5 years mortality.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Conté JE. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142: 233-39.

**Objetivo:** Valorar el efecto en el tiempo de un programa de cesación tabáquica en la mortalidad por tabaquismo.

**Material y métodos:** El estudio *Lung Health Study* fue un ensayo clínico aleatorizado sobre cesación tabáquica. Se comparó un grupo de fumadores con EPOC en los que se realizó una intervención especial de cesación del tabaquismo con un grupo en los que la intervención fue la habitual en estos pacientes. El estudio se realizó en 10 centros clínicos de Estados Unidos y Canadá sobre 5.887 pacientes voluntarios de mediana edad, sin síntomas desde el punto de vista respiratorio. Se valoraron todas las causas de mortalidad.

**Resultados:** A los 5 años habían dejado de fumar el 21,7% del grupo especial de tratamiento *versus* el 5,4% del grupo usual. A los 14,5 años de seguimiento 731 pacientes murieron: el 33% por cáncer de pulmón, 22% por enfermedades cardiovasculares, 7,8% por enfermedades respiratorias distintas del cáncer de pulmón y el 2,3% por causas desconocidas. Todas las causas de mortalidad fueron significativamente menores en el grupo de intervención especial (8,83 por 1.000 personas/año *vs* 10,38 por 1000 personas/año;  $p < 0,03$ ), el riesgo en el grupo de tratamiento usual comparado con el grupo de intervención especial fue de 1,18 (95% IC, 1,02 a 1,37).

**Conclusiones:** Una intervención para ayudar a dejar de fumar tiene sustanciales efectos en la mortalidad posterior.

### 5. Evaluación económica del empleo de terapias farmacológicas para la cesación en el hábito tabáquico.

Antonanzas F, Portillo F. *Gac Sanit* 2003; 17: 393-403.

**Objetivo:** Valorar la eficiencia del empleo de farmacoterapias para la cesación tabáquica.

**Métodos:** Se realizó un estudio de coste-eficacia para calcular el coste por muerte evitada y año de vida ganado en cada una de las estrategias evaluadas.

**Resultados:** La estrategia basada en el empleo de bupropión tiene una razón coste-efectividad a los 5 años de 70.939 € por muerte evitada y 37.305 € por año de vida ganado. Cuando el horizonte temporal se extiende a 20 años se obtienen beneficios netos de 28.166 y 3.256 €, respectivamente. Tanto los parches como los chicles de nicotina tienen unos cocientes de coste-efectividad

a los 5 años superiores a la anterior estrategia: 171.834 € por muerte prevenida y 90.362 € por año de vida salvada para los parches y 513.004 € por muerte evitada y 269.772 € por año de vida salvada para los chicles. Además, la estrategia basada en el empleo de bupropión en 1 año evitaría un mayor número de muertes que las alternativas (aproximadamente 3.000 muertes en un horizonte temporal de 20 años) debido a la mayor disminución en el número de fumadores que produce.

**Conclusiones:** Cuando se evalúan las distintas estrategias farmacológicas para la cesación tabáquica, la que incluye bupropión en una mayor proporción genera un ahorro neto en los costes sanitarios del tabaquismo.

## TABAQUISMO PASIVO

### 6. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study.

Vineis P, Airoldi L, Veglia F, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H et al. *British Medical Journal* 2005; 330: 277-81.

**Objetivos:** Investigar la asociación existente entre el humo del tabaco en el aire ambiente, concentración de cotinina en plasma y el cáncer de pulmón o la muerte.

**Diseño:** Estudio prospectivo de investigación del cáncer y la nutrición *Nested case-control study* en Europa

**Participantes:** 303.020 personas del EPIC cohort estudio (total 500.000) que nunca habían fumado o que habían dejado de fumar al menos 10 años antes, y de los que en 123.479 personas se disponía de información sobre exposición al tabaquismo pasivo. Los casos del estudio eran aquellos que desarrollaron cáncer de pulmón o murieron por enfermedad respiratoria.

**Resultados:** Tras un seguimiento de 7 años, 97 personas desarrollaron cáncer de pulmón, 20 cáncer de vía aérea superior (laringe, faringe) y 14 murieron por EPOC o enfisema. En toda la cohorte estudiada la exposición al humo del tabaco en el ambiente se asoció aun incremento del riesgo (*hazard ratio* 1.30, 95% intervalo de confianza 0.87 a 1.95, para todas las enfermedades respiratorias; 1.34, 0.85 a 2.13, para el cáncer de pulmón sólo). Mayores resultados se encontraron el grupo analizado en el *nested case-control study* (*odds ratio* 1.70, 1.02 a 2.82, para enfermedades respiratorias; 1.76, 0.96 a 3.23, para cáncer de pulmón sólo). El riesgo fue mayor de forma consistente en ex-fumadores, limitándose esta asociación a la exposición en el trabajo. La concentración de cotinina se asoció claramente con la exposición (3.30, 2.07 to 5.23, para cotinina detectable/no detectable), pero no asoció con el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón o de enfermedad respiratoria. La exposición frecuente en la infancia se asoció con el desarrollo de cáncer de pulmón de adultos (*hazard ratio* 3.63, 1.19 a 11.11, para exposición diaria y de muchas horas).

**Conclusiones:** El estudio confirma que el humo del tabaco en el aire ambiente es un factor de riesgo para cáncer de pulmón y enfermedades respiratorias, sobre todo en ex-fumadores.

## TRATAMIENTO

### 7. Abstinencia puntual y continuada con el tratamiento farmacológico del tabaquismo en la práctica clínica.

Barrueco Ferrero M, Jiménez Ruiz CA, Palomo Cobos L, Torrecilla García M, Romero Palacios P, Riesco Miranda JA. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2004; 123: 652-6.

**Objetivos:** Ha sido valorar la eficacia comparada del tratamiento farmacológico del tabaquismo según los criterios establecidos por las recomendaciones de la SEPAR.

**Pacientes y método:** Estudio multicéntrico, prospectivo y longitudinal en pacientes de edad superior a 18 años que acudieron a 5 consultas de tabaquismo, a quienes se aplicó tratamiento según las recomendaciones del Área de Tabaquismo de la SEPAR. Se estudió la abstinencia puntual y continuada según el criterio de intención de tratar a los 15, 30, 60, 90 y 180 días con cada uno de los tratamientos propuestos.

**Resultados:** Fueron incluidos 904 fumadores (476 varones y 428 mujeres), con una edad media (DE) de 42,51 (10,09) años. De los 904 acudieron a los controles programados 820, 776, 687, 719 y 679, respectivamente, constituyen la población objeto de estudio. La abstinencia global puntual a los 15 y 180 días fue de 65,6 y 43,1% y la continuada fue de 57,4 y 38,8% a los 2 y 6 meses, respectivamente. No se observaron diferencias significativas ni en la abstinencia puntual ni en la continuada entre pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo con nicotina, bupropión o ambos fármacos utilizados conjuntamente.

**Conclusiones:** El tratamiento farmacológico del tabaquismo utilizado de forma individualizada según las recomendaciones de la guía clínica de la SEPAR permite obtener buenos resultados de abstinencia puntual y continuada. La eficacia de los distintos fármacos considerados como tratamiento de primera línea es similar en todas las fases del proceso.

#### 8. Smoking reduction intervention in a large population-based study. The inter99 study.

C. Pisinger, J. Vestbo, K. Borch-Johnsen, T. Jorgensen. Preventive Medicine 40 (2005) 112-8.

**Objetivos:** La reducción del consumo de tabaco (reducción del consumo diario de tabaco) ha sido presentada como una alternativa para los fumadores que no son capaces o no quieren abandonar el tabaco. La reducción del consumo podría estar justificada como una reducción en el riesgo o para promover el abandono definitivo del tabaco.

**Material y método:** Se incluyeron 2.408 fumadores en el estudio, se trataba de una muestra aleatorizada procedente de una zona de Copenhague (Dinamarca). Los fumadores que no querían o no podían dejar de fumar fueron animados a reducir el consumo de tabaco, aquellos fumadores que fueron sometidos a una intervención más intensa, se les ofreció la participación en grupos de reducción del consumo.

**Resultados:** El 23% presentaban al año de seguimiento una reducción de al menos 5 g (1 gramo de tabaco = 1 cigarrillo) en relación a la visita basal, y el 8% disminuyó el consumo en un 50% o más. La reducción del 50% se consiguió más frecuentemente en la muestra intervenida, que en la población control: OR = 2,6 (1,6-4,4), incluso si se incluían aquellos que no completaron el año de seguimiento y se consideraba que no habían reducido: OR = 1,7 (1,0-2,8). La reducción de al menos 5 g duplicaba la probabilidad de incrementar la motivación para el abandono y cuando se conseguía el 50%, esto multiplicaba la motivación por cuatro. Las reducciones no fueron comprobadas.

**Conclusión:** La intervención dirigida a la reducción del consumo fue significativa, y aquellos fumadores que afirmaron que habían reducido su consumo posteriormente incrementaron la mo-

tivación para el abandono. Estos resultados pueden abrir nuevas perspectivas, tomando la reducción como un paso previo al abandono definitivo y ser considerada como una estrategia más de apoyo en el tratamiento del tabaquismo.

#### 9. Do small lapses predict relapse to smoking behavior under bupropion treatment.

Wileyto E, Patterson F, Niaura R, Epstein L, Brown R, McGovern J, Hawk L, Lerman C. Nicotine & Tobacco Research 2004; 6(2): 357-67.

**Objetivo:** Testar la hipótesis de que bupropión ayuda a dejar de fumar porque reduce las posibilidades de que una recaída puntual se convierta en fracaso definitivo.

**Metodología:** Este estudio se realizó en el contexto de un ensayo clínico con bupropión utilizando regresión Cox y representando la recaída como una covariante dependiente del tiempo.

**Resultados:** La utilización de bupropión redujo la posibilidad de recaída durante la fase de tratamiento. (*Hazard Ratio* o HR = 0,421, p = 0,000) pero no durante la fase de seguimiento (Desde el final del tratamiento hasta los seis meses HR = 0,896, p = 0,67), Tener pequeñas recaídas, tanto en la fase de tratamiento (HR = 2.897, p = 0,000) como en la fase de seguimiento (HR = 2.320, p = 0,008) facilitaba la aparición de un fracaso posterior. La utilización de bupropión ejercía escaso efecto en la aparición de fracaso después de recaída durante la fase de tratamiento (HR = 1.706, p = 0,012). No se evidenció efecto en la fase de seguimiento (HR = 1.500, p = 0,30).

**Conclusiones:** La eficacia de bupropión como medicamento para dejar de fumar no puede ser atribuida a un efecto protector sobre las recaídas.

### GENÉTICA Y TABAQUISMO

#### 10. A meta-analytic review of the CYP2A6 genotype and smoking behavior. Carter B, Long Y, Cinciripini P. Nicotine & Tobacco Research 2004 2: 221-7.

**Introducción:** Los sujetos con ciertas variantes alélicas del gen de la CYP2A6 metabolizan lentamente la nicotina y son más sensibles a sufrir efectos adversos que aquellos con alelos normales. Esto podría explicar que los individuos con alelos anormales se iniciaran menos al consumo del tabaco o que incluso consumieran menos cigarrillos.

**Objetivo:** Se realiza un meta-análisis de los diferentes estudios que abordaron este problema.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica, encontrándose 11 estudios que proporcionaban información sobre el gen CYP2A6 en fumadores y en no fumadores controles. Los participantes fueron clasificados como fumadores o no fumadores (ex-fumadores o nunca fumadores) y como teniendo alelos normales en el gen de la CYP2A6 o tener uno o más alelos anormales. Se incluyó información sobre el consumo de tabaco.

**Resultados:** No se encontró ninguna relación entre la aparición de alelos anormales en el gen de la CYP2A6 y ser o no ser fumador (n = 4,091) ni con el consumo de tabaco (n = 1,537)

**Conclusiones:** No se encontró relación entre alelos anormales en el gen CYP2A6 y el tabaquismo. No obstante, sería necesario hacer un análisis más limpio que permitiera discernir entre nunca fumadores o alguna vez fumadores y que evitará las interacciones entre los genes.

## La infección respiratoria *versus* colonización en las enfermedades pulmonares crónicas

L. Máiz Carro

Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

### PATOGENIA

Aunque la patogénesis de las bronquiectasias no se conoce con exactitud, varios estudios sugieren que la progresiva destrucción del árbol bronquial que tiene lugar en esta patología se produce tanto por los microorganismos que colonizan estas vías aéreas desestructuradas como por la respuesta inflamatoria que genera el organismo para intentar eliminarlos. Tras un daño inicial de las vías aéreas que compromete la primera línea de defensa se produce una colonización del árbol bronquial. La persistencia de estos microorganismos en las vías aéreas se traduce en una respuesta inflamatoria crónica que daña los bronquios y compromete los mecanismos de defensa del organismo hospedador, haciéndolo más susceptible a la invasión por microorganismos bacterianos.

En las últimas décadas se han estudiado las bases biológicas de la respuesta inflamatoria que se produce en los pacientes con bronquiectasias. Se caracteriza por un reclutamiento de neutrófilos dentro de la luz bronquial y por la infiltración del tejido por neutrófilos, células mononucleares y linfocitos CD4+. La captación de neutrófilos está mediada por citocinas inflamatorias como la interleucina-1 $\beta$ , interleucina-8, factor de necrosis tumoral y leucotrienos B4. La interacción de los neutrófilos con el endotelio vascular está mediada por moléculas de adhesión, que facilitan la infiltración de la pared bronquial. Los neutrófilos activados liberan elastasa intracelular dentro de las vías aéreas produciendo una disminución del aclaramiento mucociliar, una estimulación de las glándulas secretoras y un daño de la mucosa respiratoria.

### BACTERIOLOGÍA

En las bronquiectasias, la colonización por microorganismos patógenos es muy frecuente. Estos microorganismos pueden identificarse aproximadamente en el 60-80% de los pacientes con bronquiectasias en fase estable. Los que se cultivan con más frecuencia en las muestras del tracto respiratorio inferior son *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas* spp, seguidos de *Streptococcus pneumoniae*. Estos microorganismos son, probablemente, los implicados en las exacerbaciones propias de esta patología. La colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* es la más nociva para el paciente, ya que se ha demostrado que los pacientes colonizados por esta bacteria tienen lesiones pulmonares más extensas que los colonizados por otros microorganismos, presentan un deterioro funcional más rápido y una respuesta inflamatoria mayor. En algunas ocasiones la colonización de las vías aéreas se

produce por otros microorganismos que requieren o pueden requerir un tratamiento específico y un seguimiento cuidadoso, como son *Achromobacter xylosoxidans*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus* spp. y micobacterias atípicas. Debido a ello, deben hacerse cultivos periódicos de las secreciones respiratorias de estos pacientes. Varios estudios han demostrado que los cultivos de esputo (espontáneo o inducido) son tan efectivos como los realizados con muestras obtenidas con fibrobroncoscopia, por lo que debería evitarse esta exploración salvo en casos muy seleccionados en los que fuese imposible recoger muestras de esputo espontáneo o inducido.

La interacción entre los microorganismos bacterianos y el paciente que tiene bronquiectasias se califica normalmente con el término, ambiguo, de colonización-infección. Normalmente, el término colonización se refiere al desarrollo bacteriano sobre una superficie, sin que necesariamente tenga que lesionarse ésta. Aunque el término infección se utiliza habitualmente para expresar que los patógenos invaden los tejidos, en el caso de los pacientes con bronquiectasias la invasión tisular por los microorganismos patógenos es excepcional. Se trata, más bien, de una colonización con efectos patogénicos.

La mera presencia de una gran masa bacteriana, como ocurre en esta patología, puede tener efectos patogénicos aun sin iniciarse ningún proceso de virulencia activa por parte del microorganismo que coloniza las vías aéreas. En primer lugar, por una mera cuestión física se reduce el acceso de oxígeno a los alvéolos pulmonares. En segundo lugar, porque los procesos de metabolismo y crecimiento de las bacterias colonizadoras demandan un aporte significativo de sustancias como oxígeno, agua y nutrientes, que necesariamente se obtienen a expensas de reducir los que estarían disponibles para el huésped si no existiese colonización pulmonar. En tercer lugar, los procesos de catabolismo y autólisis bacteriana llevan asociados la liberación de pequeñas moléculas y de macromoléculas (como proteínas, oligosacáridos, fragmentos de peptidoglicanos) con potenciales efectos sobre el huésped, como la estimulación de procesos proinflamatorios locales. Además, los altos niveles de colonización facilitan, por razones estadísticas, la aparición ocasional de variantes bacterianas con alta resistencia a los antimicrobianos y, probablemente, de variantes con hiperexpresión de mecanismos de virulencia capaces de patogénesis activa. Estos tres efectos mencionados, producidos por la colonización por una gran cantidad de microorganismos, se podrían calificar como de patogénesis pasiva, ya que no



implican la expresión específica de mecanismos de virulencia bacterianos. Por todo ello, no es fácil distinguir colonización patogénica de infección pero, en todo caso, parece obvio pensar que la reducción terapéutica de la masa bacteriana debería resultar beneficiosa para el huésped.

Posiblemente, primero se produce una colonización inicial (primocolonización), que corresponde al primer contacto entre el microorganismo y el huésped. Se traduce en un primer cultivo positivo, pero sin evidencia de clínica de infección ni de aparición de anticuerpos específicos frente al microorganismo. Habitualmente, tras la colonización inicial se detectan cultivos positivos o intermitentemente positivos y negativos (colonización esporádica o intermitente), pero todavía sin signos de infección o respuesta inmunológica patente. Esta colonización esporádica suele evolucionar hacia una colonización con infección broncopulmonar, en la que ya se objetivan signos clínicos o inmunológicos de infección. Si el proceso persiste en el tiempo, lo habitual es que se llegue a una situación de colonización crónica (al menos tres cultivos positivos para el mismo microorganismo durante un período de seis meses en muestras separadas entre sí al menos un mes sin nuevos signos clínicos de infección pero con respuesta inmunológica al microorganismo bacteriano), habitual cuando la enfermedad está muy avanzada. La colonización cró-

nica se produce generalmente por la evolución genética adaptativa de un clon bacteriano a las condiciones ecológicas del medio endobronquial del paciente. Esta evolución conduce a la producción de una gran masa bacteriana que induce las consecuencias patogénicas de la colonización. Las exacerbaciones agudas en el curso de la colonización crónica suelen coincidir con aumentos de la masa bacteriana total o variaciones antigénicas. El último estadio de la colonización-infección es el de la infección broncopulmonar crónica, que se caracteriza por la aparición de signos clínicos de infección o incremento de los títulos de anticuerpos frente al microorganismo durante el curso de una colonización crónica.

#### **TRATAMIENTO**

De todo ello se deduce que en estos pacientes debe realizarse un tratamiento en las exacerbaciones agudas de la enfermedad (antibióticos orales o intravenosos) y otro como terapia supresiva/de mantenimiento (con antibióticos aerosolizados/inhalados) con la idea de reducir la masa bacteriana y disminuir, consiguientemente, el número y gravedad de exacerbaciones pulmonares que sufren estos pacientes, lo que se traduciría en un deterioro respiratorio menos acusado, mejoría de la calidad de vida y, probablemente, una mayor supervivencia.

# Exacerbación infecciosa de la EPOC

J.M. Rodríguez González-Moro

Servicio de Neumología, HGU Gregorio Marañón, Madrid

## DEFINICIÓN

El curso progresivo y crónico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ve a menudo agravado por periodos de aumento de los síntomas (tos, cantidad y purulencia del esputo y disnea). Estos episodios de incremento en la sintomatología es lo que conocemos por agudizaciones o exacerbaciones (EA-EPOC) y la mayoría son producidas por infecciones bronquiales<sup>1</sup>.

Las EA-EPOC son la causa más frecuente de las visitas médicas, de los ingresos hospitalarios y de la muerte entre los pacientes con EPOC<sup>2</sup>. Definir estos episodios resulta difícil ya que no existen criterios clínicos universalmente aceptados, aunque la combinación de síntomas descrita por Anthonisen et al. (incremento de la disnea, aumento de la producción y purulencia del esputo) ha sido y sigue siendo después de los años de las más empleadas<sup>3</sup>.

El número de exacerbaciones/año depende de factores como el grado de deterioro basal de la función respiratoria y de las agudizaciones previas que ha tenido el paciente (los pacientes que sufren un número elevado de agudizaciones durante un periodo determinado de tiempo siguen con esta tendencia en el futuro)<sup>4</sup>. En un estudio observacional realizado en pacientes con EPOC moderada-severa (FEV<sub>1</sub> medio del 47%), el promedio de EA-EPOC fue de 2 episodios por año pero, mientras que los pacientes con FEV<sub>1</sub> > 60% presentaban sólo 1,6 reagudizaciones, los que tenían un FEV<sub>1</sub> < 40%, que presentaban una media de 2,3 agudizaciones por año<sup>5</sup>.

## EPOC Y MECANISMOS DE DEFENSA

Los pacientes con EPOC presentan una alteración en sus mecanismos de defensa pulmonar. La lesión bronquial inducida por el tabaco y la producción excesiva de moco dificultan el normal drenaje de las secreciones. Además, existe una alteración importante de la función fagocítica que complica aún más la eliminación de los gérmenes que pueden llegar a las vías respiratorias. Por estos motivos, las secreciones respiratorias de algunos pacientes con EPOC contienen microorganismos potencialmente patógenos en concentraciones significativas. Esto conduce a que el aislamiento de estos patógenos en el esputo durante las agudizaciones no se haya considerado por sí solo una demostración válida de su papel patogénico en esta situación clínica. Sin embargo, estudios realizados con técnicas invasoras, como el cepillado bronquial protegido han demostrado que, tanto el número de

pacientes con gérmenes patógenos aislados a partir de sus secreciones respiratorias, como el número de unidades formadoras de colonias, aumentan durante las agudizaciones<sup>6</sup>. Además, la respuesta inflamatoria local aumenta con el incremento de la carga bacteriana en la vía aérea<sup>7</sup>. El dato clínico que mejor indica que la exacerbación está producida por una infección bacteriana en un paciente con EPOC es la coloración amarillo-verdosa. Cuando se comparan las agudizaciones con esputo purulento con aquellas en que la expectoración es mucosa, existe una mayor neutrofilia y un mayor número de bacterias en las primeras, además de disminuir la intensidad de la coloración cuando la exacerbación se ha resuelto<sup>8</sup>.

## ETIOLOGÍA DE LAS AGUDIZACIONES

La infección supone la causa más importante de las agudizaciones, siendo la responsable de más de la mitad de los episodios. En una cohorte de 1.016 pacientes con EPOC grave, la infección fue la causa demostrada del 51% de las agudizaciones, mientras que la insuficiencia cardíaca fue la segunda causa con un 26% de los casos y en un porcentaje tan elevado como el 30% la causa fue desconocida<sup>9</sup>. Sin embargo, es lógico pensar que una mayoría de estas agudizaciones de causa desconocida sean también debidas a infección bronquial no detectada con las técnicas diagnósticas utilizadas habitualmente. Otras causas que hay que tener en cuenta son los factores ambientales como las bajas temperaturas y la contaminación atmosférica.

*Haemophilus influenzae* es la bacteria aislada con mayor frecuencia en todas las series, seguido de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>10-12</sup>. Las infecciones virales, particularmente los virus *Influenza*, *Parainfluenza*, *Rhinovirus*, y *Adenovirus*, provocan el 30% de los episodios de agudización infecciosa<sup>13</sup> (Tabla I). Sería útil definir algunas características fácilmente identificables de los pacientes que orientasen sobre la posible etiología de las EA-EPOC y así facilitar la elección del tratamiento antibiótico y reducir el alto número de fracasos relacionados con el tratamiento empírico. Sin embargo, las manifestaciones clínicas no permiten identificar la causa de la EA-EPOC debido a que las agudizaciones de origen viral o bacteriano se asocian con los mismos síntomas clínicos y similar respuesta inflamatoria. Desde hace muchos años sabemos que la existencia de 2 o más criterios de Anthonisen<sup>3</sup>, es decir, aumento de esputo, aumento de disnea y/o cambio en la coloración del esputo, hacen más probable la etiología bacteriana de la infección, sien-

**TABLA I.** Patógenos asociados con las agudizaciones de la EPOC

<b>Bacterias.</b> Responsables entre el 50-70% de las agudizaciones infecciosas	
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Gramnegativos oportunistas</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Responsables del 80-95% agudizaciones de las bacterianas
<b>Virus.</b> Responsables del 30% de las agudizaciones infecciosas	
<i>Influenza</i> <i>Parainfluenza</i> Rhinovirus Coronavirus Virus respiratorio sincitial	

do este último signo el que se ha asociado con un aumento en la carga bacteriana de las secreciones respiratorias durante las agudizaciones. El grado avanzado de deterioro funcional respiratorio se ha asociado a un aislamiento más frecuente de bacterias patógenas durante las agudizaciones, fundamentalmente por *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>14</sup>.

#### BASES DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS AGUDIZACIONES

La elección razonada de un agente antimicrobiano se debe basar necesariamente en tres puntos clave:

1. El conocimiento de la prevalencia de la resistencia antibiótica de los diferentes agentes causales en una comunidad. Para ello, es importante tener en cuenta las resistencias de los gérmenes más comunes en la reagudización del paciente con EPOC, principalmente *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, a los antimicrobianos clásicos.

2. La tasa de erradicación bacteriológica
3. La rapidez de acción.

#### Resistencias antibióticas

##### *S. pneumoniae*

La prevalencia de cepas neumocócicas resistentes a la penicilina son variables entre los diferentes países europeos y España es uno de los que presentan mayores tasas (36% de resistencia a la penicilina)<sup>15</sup>. En las agudizaciones de la EPOC el tratamiento es habitualmente empírico, por lo que resulta útil identificar signos y síntomas que hagan probable la infección por una cepa resistente: convivientes con menores de 5 años, mayores de 80 años, tratamiento con  $\beta$ -lactámicos en los últimos 3 meses, hospitalización en los últimos 3 meses, neumonía en el último año y presencia de enfermedad de base<sup>16-17</sup>. La tasa de resistencias a macrólidos es del 37%, mientras que las que presentan las cefalosporinas son del orden del 35% en el caso de cefuroxima axetilo. La reciente comercialización de la nueva cefalosporina de 3ª generación, cefditoren, representa una buena alternativa por su baja tasa de resistencias. En cuanto a las quinolonas, el espectro de las nuevas fluorquinolonas (quinolonas respiratorias) incluye tanto a grampositivos como a gramnegativos. Estas quinolonas

presentan mayor actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, conservando el mismo perfil de actividad frente a los otros gérmenes respiratorios<sup>18</sup>. En España actualmente están comercializadas levofloxacin y moxifloxacin. De estas dos, moxifloxacin es la más activa frente a neumococo y levofloxacin se hallaría entre ésta y las quinolonas anteriores, por lo que se recomienda moxifloxacin cuando se sospecha un neumococo resistente a la penicilina<sup>19</sup>. Una opción útil para el tratamiento de la infección neumocócica, incluso por cepas multirresistentes, es el nuevo ketólido, telitromicina. Este antimicrobiano presenta una excelente actividad frente a *S. pneumoniae*, aunque su actividad frente a *H. influenzae* es similar a la que presenta azitromicina<sup>20</sup>.

##### *Haemophilus influenzae*

Un 25,7% de las cepas presentan resistencias frente a las penicilinas en 1996, con diferencias importantes entre los diferentes hospitales analizados, que oscilaron entre el 7,9% y el 47,9%<sup>21</sup>. Las resistencias a las cefalosporinas oscilan entre el 0% y el 18% y a los macrólidos puede llegar a ser del 30%<sup>21</sup>.

#### Erradicación bacteriológica

El tratamiento de la agudización con un antibiótico como amoxicilina, frente al que son frecuentes las resistencias de *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, comporta la posibilidad de un mayor riesgo de fracaso terapéutico<sup>22</sup>. En cambio, en un estudio aleatorio de un año de seguimiento, los pacientes que fueron tratados con un antibiótico considerado de segunda línea, como ciprofloxacino, tuvieron un menor número de agudizaciones durante el estudio<sup>23</sup>. Para intentar comprender la razón de estos hallazgos hay que observar lo que ocurre en los ensayos clínicos de antibióticos en agudizaciones de la bronquitis crónica. En un ensayo clínico en que se comparaba moxifloxacin con claritromicina, se observó que la tasa de curación clínica fue similar para los dos grupos de tratamiento; sin embargo, los pacientes tratados con moxifloxacin conseguían una erradicación bacteriológica global significativamente superior (77%) que con el macrólido (62%), especialmente frente a *H. influenzae*, que fue del 90,9% con moxifloxacin, comparado con el 53,5% con claritromicina<sup>24</sup>. Estos resultados apoyan la hipótesis cuantitativa (Fall & Rise), de que existe un dintel en la concentración de gérmenes a partir de la cual se produce la reacción inflamatoria que desencadena los síntomas de agudización. Del mismo modo, basta disminuir el número de colonias, sin lograr la erradicación, para conseguir la remisión de los síntomas y la curación clínica. No obstante, existe el riesgo de provocar la perpetuación de una colonización residual en pacientes que han superado el episodio de agudización. Según esta hipótesis, la mayor erradicación bacteriológica se acompañaría de una prolongación del tiempo hasta la próxima agudización<sup>25</sup>. Para enlazar estos hallazgos con las agudizaciones repetidas, debemos analizar los resultados de Chodosh et al. quienes, en un estudio aleatorio y doble ciego comparando ciprofloxacino y claritromicina, observaron que el tiempo medio hasta la siguiente agudización fue de 142 días para ciprofloxacino y 51 días para claritromicina<sup>26</sup>. Estos resultados no llegaron a ser significativos, probablemente por ser la muestra insuficiente, pero sí que los autores demostraron que las únicas variables que se asociaban significativamente con un periodo libre de síntomas más corto fueron un número elevado de agudizaciones en el pasado y el no haber erradicado los gérmenes causantes de la agudización, a pesar de la curación clínica. Por tanto, parece lógico que los obje-

**TABLA II.** Tratamiento antibiótico empírico de las agudizaciones de la EPOC según la normativa canadiense

Clase	Patología de base	Factores de riesgo	Patógenos probables	Primera elección	Alternativas
0	Traqueobronquitis aguda	Tos y expectoración sin enfermedad pulmonar previa	Suele ser viral	No antibióticos excepto si persisten los síntomas por más de 10-14 días	Macrólido o tetraciclinas
I	Bronquitis crónica (sin factores de riesgo)	Aumento de la tos y expectoración, purulencia del esputo o aumento de la disnea	<i>H. influenzae</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Macrólidos de segunda generación, cefalosporinas de segunda o tercera, amoxicilina, tetraciclinas o cotrimoxazol	Fluoroquinolona, $\beta$ -lactámico/ $\beta$ -lactamasa inhibidor
II	Bronquitis crónica con factores de riesgo (complicada)	Como en la clase I más: (al menos uno) – FEV <sub>1</sub> < 50% – Más de 4 agudizaciones /año – Enfermedad cardíaca – Oxigenoterapia domiciliaria – Corticoides orales – Antibióticos en los últimos 3 meses	Como en grupo I más: – <i>Klebsiella spp.</i> + otros Gram-negativos – Mayor probabilidad de resistencia a beta-lactámicos	Fluoroquinolona $\beta$ -lactámico/ $\beta$ -lactamasa inhibidor	Puede requerir tratamiento parenteral  Considerar derivación a especialista u hospital
III	Bronquitis crónica supurativa	– Como en clase II más esputo purulento constante – Algunos tienen bronquiectasias – FEV <sub>1</sub> , suele ser inferior a 35% – Múltiples factores de riesgo	Como en grupo II más: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Enterobacteriaceae</i> multiresistente	Pacientes ambulatorios según patógeno <i>P. aeruginosa</i> es común (ciprofloxacino) Pacientes hospitalizados suelen requerir terapia parenteral	

tivos del tratamiento de la agudización deben ir más allá de la remisión de los síntomas y debemos intentar conseguir la máxima erradicación bacteriana posible para lograr disminuir el estímulo inflamatorio asociado e intentar retrasar la recaída. Por último, entre las estrategias de prevención debemos considerar la hipótesis de que un tratamiento antibiótico eficaz y enérgico de las agudizaciones pueda retrasar la recurrencia y, por tanto, disminuir el número de eventos. Prolongar el tiempo libre de agudización se ha convertido en un objetivo primordial del tratamiento del episodio agudo. Existen dos estudios que han demostrado superioridad de las fluoroquinolonas en este parámetro de valoración. El estudio GLOBE observó que el tratamiento con gemifloxacino conseguía una mayor tasa de erradicación bacteriológica que cla-

ritromicina y, además, una menor tasa de recurrencia a las 28 semanas de seguimiento<sup>27</sup>. Estos resultados se han replicado en el estudio MOSAIC, que ha comprobado que el tratamiento con moxifloxacino conseguía un período libre de agudización significativamente más prolongado que el tratamiento con amoxicilina, cefuroxima o claritromicina<sup>28</sup>.

#### Rapidez de acción

Las nuevas fluoroquinolonas han demostrado una mayor rapidez de acción. Así, en un estudio comparativo, los pacientes tratados con moxifloxacino tuvieron en promedio 1,2 días menos de síntomas que los tratados con amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima o claritromicina ( $p < 0,05$ )<sup>29</sup>. Estos resultados se han

**TABLA III.** Tratamiento antibiótico empírico de las agudizaciones de la EPOC según la normativa SEPAR-SEQ-SEMES-SEMG-SEMERGEN

Grupo	Tratamiento oral	Tratamiento parenteral
EPOC leve, < 65 años y sin comorbilidad	Amoxicilina-clavulánico, telitromicina, levofloxacino, moxifloxacino, azitromicina	
EPOC moderada o grave sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino, moxifloxacino, telitromicina, amoxicilina-clavulánico	Levofloxacino, cefalosporina de tercera o cuarta generación o amoxicilina-clavulánico
EPOC moderada o grave con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacino o levofloxacino (elección por antibiograma)	Betalactámico con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>

replicado en un grupo de pacientes con EPOC leve-moderada en atención primaria, donde se apreció una tasa de resolución clínica a los 3 y 5 días, significativamente superior con una fluoroquinolona comparado con amoxicilina-clavulánico o claritromicina<sup>30</sup>.

Los futuros ensayos clínicos con antibióticos deberían estar diseñados para demostrar la superioridad de los nuevos antimicrobianos en estos parámetros tan importantes como la rapidez de acción antibacteriana, la capacidad de erradicación y el tiempo libre de síntomas<sup>31</sup>.

#### TRATAMIENTO DE LA EXACERBACIÓN INFECCIOSA A LA LUZ DE LAS NORMATIVAS

Las normativas más populares son las canadienses, ya que su primera edición sirvió de modelo para el desarrollo de numerosas guías en todo el mundo, pues fueron las primeras que adoptaron el enfoque basado en los factores de riesgo. En 2003 apareció la segunda edición<sup>32</sup>, que ha sintetizado los trabajos aparecidos sobre factores de riesgo de fracaso y ha elaborado unas recomendaciones que recogen la evidencia existente y la adaptan a la realidad de la prevalencia de microorganismos resistentes en Canadá (Tabla II).

En España, la normativa conjunta SEPAR-SEQ-SEMES-SEMG-SEMERGEN<sup>33</sup> establece que la elección de la pauta antibiótica empírica para el tratamiento de las agudizaciones debe basarse en la consideración de 4 puntos: la gravedad de la EPOC establecida en función del valor del FEV<sub>1</sub>, la edad del paciente en función de que sea mayor o menor de 65 años, la existencia o no de comorbilidad significativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o cardiopatía) y el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (condicionada por el número de ciclos de tratamiento antibiótico en el año previo y por la gravedad del deterioro de la función respiratoria con FEV<sub>1</sub> < 50%, además de por la coexistencia de bronquiectasias). Las pautas recomendadas se muestran en la tabla III.

En las diferentes normativas, existe un cierto consenso en establecer que el tratamiento antimicrobiano estará indicado si se cumplen los criterios siguientes: aumento de la disnea, aumento del volumen de la expectoración o aumento de la purulencia del esputo, según los resultados del estudio de Anthonisen<sup>3</sup>. En caso de presentarse uno o dos de estos criterios, sólo debiéramos prescribir antibióticos en caso de un cambio manifiesto en la coloración del esputo hacia una tonalidad más amarillento-verdosa. Por último, todas las normativas insisten en que es importante identificar los factores de gravedad, principalmente cuando se sospeche infección por *Pseudomonas aeruginosa*. En estos casos, se re-

comienda tratamiento por vía oral con dosis altas de ciprofloxacino. Sin embargo, en estos pacientes es muy importante poder disponer de un cultivo de esputo y adecuar el tratamiento en función del resultado del antibiograma y de la evolución clínica.

#### CONCLUSIONES

Las EA-EPOC son un evento frecuente y potencialmente grave que influye sobre la calidad de vida y, probablemente, sobre el deterioro de la función pulmonar de estos pacientes, además de ser la causa más frecuente de ingreso hospitalario y de mortalidad. Los pacientes con bronquitis crónica simple, sin obstrucción al flujo aéreo, que presentan una agudización pueden ser tratados con broncodilatadores sin necesidad de antibióticos, excepto en aquellos casos infrecuentes en los que se presentan con claros signos de infección bacteriana, básicamente la producción de esputo purulento. La situación cambia cuando se trata de pacientes afectados de una EPOC con obstrucción significativa al flujo aéreo. En estos casos estará indicada la prescripción de un antibiótico en los casos de obstrucción leve o moderada si se cumplen los tres criterios mayores de agudización: incremento de la disnea, de la cantidad y de la purulencia del esputo y se deberá valorar individualmente la oportunidad de prescribir antibióticos a los pacientes que cumplan uno o dos de estos criterios, principalmente cuando hay purulencia del esputo. Se recomienda la utilización de amoxicilina-clavulánico o de la nueva cefalosporina cefditoren pivoxil. En pacientes con obstrucción grave (FEV<sub>1</sub> < 50%) se debe considerar la oportunidad de administrar antibióticos en todas las agudizaciones debido al riesgo elevado de fracaso que presentan, siendo recomendable la utilización de fluoroquinolonas. En estos casos el riesgo asociado a no administrar un tratamiento antibiótico a un paciente con infección bacteriana no reconocida puede ser superior al posible perjuicio derivado de la administración de un tratamiento antibiótico innecesario. El ahorro en la utilización de antibióticos en la comunidad debe hacerse en pacientes con bajo riesgo de fracaso, que son la mayoría, en lugar de restringir su utilización en pacientes graves con elevado riesgo de fracaso, de hospitalización e incluso de muerte. El tratamiento eficaz y la prevención de las agudizaciones se han convertido en objetivos prioritarios en el manejo de los pacientes con EPOC.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Miravittles M. Tratamiento del paciente con EPOC agudizada. En: de Lucas P, Rodríguez González-Moro JM, eds. Biblioteca EPOC 3. Tratamiento farmacológico de la EPOC. Madrid: Editorial Ergon. 2004. p. 69-98.

2. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969; 280: 397-404.
3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
4. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL on Behalf of the EOLO Group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495-501.
5. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL on Behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93: 173-9.
6. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-20.
7. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000; 109: 288-95.
8. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-45.
9. Connors Jr AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel Jr FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
10. Miravittles M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Pulm Med* 2002; 9: 191-7.
11. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M and Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-6.
12. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-505.
13. Seemungal TAR, Harpe-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 16: 677-83.
14. Ball P, Harris JM, Lawson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995; 88: 61-8.
15. Baquero F, García-Rodríguez JA, García J, Aguilar and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 357-9.
16. Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-408.
17. Marco F, Bouza E, García de Lomas J, Aguilar L and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired respiratory tract infections in Spain: the impact of serotype and geographical, seasonal and clinical factors on its susceptibility to the most commonly prescribed antibiotics. *J Antimicrob Chemotherapy* 2000; 46: 557-64.
18. Martin SJ, Meyer JM, Chuck SK, Jung R, Messick CR, Pendland SL. Levofloxacin and sparfloxacin: new quinolone antibiotics. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 320-6.
19. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, Azavedo JCS, Kibsey P et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 747-50.
20. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activity of telithromycin against *Streptococcus pneumoniae* resistant to other antibiotics, including cefotaxime. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 399-401.
21. García JA, Baquero F, García J, Aguilar L. Antimicrobial susceptibility of 1,422 *Haemophilus influenzae* isolates from respiratory tract infections in Spain. Results of a 1-year (1996-97) multicenter surveillance study. Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Infection* 1999; 27: 265-7.
22. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52.
23. Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, Eastwood C, Cook R, LaForge J, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 131-41.
24. Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leophonte P, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 501-13.
25. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. When are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl 36): 9s-19s.
26. Chodosh S, Schreurs A, Siami G, Barkman HW, Anzueto A, Shan M, et al. The efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 730-8.
27. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell L. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24: 639-52.
28. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. Short and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953-64.
29. Miravittles M, Zalacaín R, Murio C, Álvarez-Sala JL, Masa JF, Vereá H, Vidal R, on Behalf of the IMPAC study group. Speed of recovery from acute exacerbations of COPD after treatment with antimicrobials: results of a two-year study. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 439-50.
30. Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J for the EFE-MAP study group. The effect of various antimicrobial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in Primary Care. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 63-72.
31. Miravittles M, Torres A. No more equivalence trials for antibiotics in exacerbations of COPD, please. *Chest* 2004; 125: 811-3.
32. Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF, and the Chronic Bronchitis Working Group. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003; 10 (Suppl B): 3B-32B.
33. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Pícazo JJ, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 274-82.

# Neumonía: factores pronósticos

R. Menéndez

*Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia*

Aunque el descubrimiento de los antibióticos produjo un descenso en la mortalidad de la neumonía durante el siglo pasado, esta infección continúa ocupando el primer lugar como causa de muerte en el mundo desarrollado. Armstrong et al., en una publicación sobre el análisis de tendencias de muerte, constataron las escasas variaciones que ha sufrido durante los últimos cincuenta años incluso a pesar de la aparición de excelentes antibióticos<sup>1</sup>. Durante estos mismos años ha surgido también la preocupación y el interés por el aumento de las resistencias bacterianas frente a los antibióticos lo que ha empañado el entusiasmo frente a su deseada infalibilidad. Por ello, aún es de plena vigencia el análisis de los factores que influyen en la mala evolución y mortalidad de las neumonías.

Los factores pronósticos relacionados con el mal pronóstico han sido ampliamente estudiados y, fruto del análisis integrado de todos ellos, han surgido las escalas pronósticas. Estas escalas han permitido que a la cabecera de la cama del paciente, tras una primera evaluación, sepamos su probabilidad de morir por el episodio de infección. Esto ha constituido un punto de inflexión clave en la valoración del pronóstico de la NAC a nivel mundial a partir de la publicación de la escala de riesgo de Fine<sup>2</sup> y, más recientemente, el CURB<sub>65</sub><sup>3</sup> con la ventaja de que no es necesario conocer el microorganismo causal de la NAC.

En cualquier caso, la información proporcionada por el Fine o el CURB<sub>65</sub>, las escalas más populares, es una probabilidad de muerte expresada en un porcentaje. La gran incógnita es: para una misma probabilidad de muerte, ¿nuestro paciente se va a ubicar entre los que sobreviven o los que fallecen? Para responder a esta pregunta se han estudiado recientemente los factores de riesgo relacionados con el fracaso terapéutico ya que nos aporta una información respecto al riesgo de mala evolución, tanto entre las clases altas como bajas de riesgo<sup>4</sup>. El fracaso terapéutico es la causa directa más frecuente de muerte en una neumonía, aunque también es posible la muerte por causas indirectas y que suelen ser más tardías y secundarias a la enfermedad concomitante.

La utilidad de predecir el fracaso terapéutico como información adicional a las escalas pronósticas es importante. Entre las clases de riesgo alto identifica a pacientes con una probabilidad de muerte al menos del doble que el resto de la misma categoría. En las clases de riesgo bajo también tiene utilidad para encontrar a pacientes que puedan presentar mala evolución aunque su mortalidad no sea tan alta. Esto puede ser útil para la decisión de ingreso hospitalario o de vigilancia más estrecha.

Los estudios de factores relacionados con el fracaso terapéutico muestran hallazgos previsibles, curiosos e, incluso, alguno inesperado<sup>4</sup>. Entre los primeros se encuentran la gravedad inicial, la neumonía multilobar y la presencia de derrame pleural. El tratamiento antibiótico empírico también tiene impacto en la respuesta al tratamiento: se encontró menor fracaso terapéutico con tratamientos adherentes a normativas (14 vs 20%) y, de forma independiente, con tratamiento inicial con fluoroquinolonas. Rosón et al. demostraron que un tratamiento inadecuado inicial fue una causa de fracaso precoz en la NAC causada por *Legionella* y gram<sup>-5</sup>.

La vacunación antigripal demostró un efecto beneficioso en la respuesta al tratamiento no publicado previamente si bien es conocido que esta vacuna reduce la mortalidad de la neumonía. De forma sorprendente se constató un menor porcentaje de fracasos en los pacientes con EPOC y que contrasta con lo que se encontró con otras enfermedades crónicas como las hepatopatías.

Todos estos hallazgos han puesto de manifiesto la importancia del estudio de la respuesta terapéutica del paciente como una vía prioritaria de investigación para mejorar el pronóstico de la neumonía. En estudios con sepsis y otras infecciones graves se ha observado que una excesiva respuesta con citocinas proinflamatorias se correlaciona con mayor mortalidad. Algunos estudios iniciales con NAC grave encuentran una correlación entre niveles de IL-6 y TNF $\alpha$ , fracaso terapéutico y muerte<sup>6,7</sup>. La información disponible actual es escasa y se barajan diferentes factores implicados en la producción de citocinas como el propio microorganismo, el tratamiento antibiótico y la susceptibilidad del huésped.

La posibilidad de disponer de marcadores biológicos capaces de reconocer el fracaso terapéutico y que se relacionen con la respuesta del huésped es una línea de investigación abierta. Los estudios de proteína C reactiva y de procalcitonina han mostrado hallazgos prometedores<sup>8</sup>. El objetivo a alcanzar sería realizar una intervención terapéutica capaz de modular un exceso de respuesta y aumentar la supervivencia. Confalonieri et al., en un estudio randomizado en NAC grave que requería cuidados intensivos, encontraron mejor pronóstico en los tratados con hidrocortisona<sup>9</sup>.

En el escenario actual del pronóstico de la neumonía es clave identificar los factores de mala respuesta terapéutica para buscar nuevas estrategias o alternativas capaces de combatirla.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *Jama* 1999; 281(1): 61-6.
2. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336(4): 243-50.
3. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58(5): 377-82.
4. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59(11): 960-5.
5. Roson B, Carratalá J, Fernández-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gu-diol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164(5): 502-8.
6. Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999; 27(9): 1745-53.
7. Ioanas M, Ferrer R, Ferrer M, Ewig S, Angrill J, Raño A, et al. Causes and predictors of treatment failure in patients with ICU-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38): 16s.
8. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(1): 48-53. Epub 2004 Sep 24.
9. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone Infusion for Severe Community-Acquired Pneumonia: a Preliminary Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 19: 19.



# Influencia de las resistencias bacterianas en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad

O. Rajas Naranjo

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad con un alto impacto social y, aun en nuestros días, reviste un importante interés al ser una enfermedad frecuente, potencialmente grave y que condiciona una morbi-mortalidad significativa a pesar de la aparición y disponibilidad de nuevos y potentes agentes antimicrobianos y vacunas eficaces<sup>1</sup>. En Estados Unidos se diagnostican un total de 4 millones de episodios anuales y es, con 50.000 muertes/año, la sexta causa de muerte y la primera de etiología infecciosa<sup>2</sup>. Al no ser una enfermedad de declaración obligatoria, su registro no es sistemático y, por ello, la información relativa a su incidencia se basa en estimaciones aproximadas. En nuestro país, la incidencia de la NAC en adultos oscila entre 1,6-13,4 episodios/1.000 habitantes, con tasas más altas en las edades extremas de la vida y en los varones<sup>3</sup>, siendo uno de los principales motivos de ingreso hospitalario y de muerte por causa infecciosa<sup>4</sup>.

Incluso en estudios prospectivos bien diseñados, la identificación del germen causal de la NAC sólo se consigue en la mitad de los casos, aun con las técnicas diagnósticas más avanzadas disponibles en la actualidad<sup>2</sup>. *Streptococcus pneumoniae* es el responsable de aproximadamente el 30-40% de las neumonías documentadas microbiológicamente<sup>5</sup>. Algunos trabajos indican que el neumococo está infradiagnosticado y que también es responsable de cerca de un tercio de las NAC que quedan sin un diagnóstico etiológico<sup>6</sup>, al existir una serie de obstáculos que impiden demostrar la etiología neumocócica con los métodos microbiológicos convencionales. Además, suele estar implicado en aproximadamente dos tercios de los casos de neumonía bacteriémica y es considerado como uno de los patógenos de adquisición nosocomial con mayor morbi-mortalidad, especialmente entre pacientes inmunocomprometidos. La mortalidad de la infección neumocócica se estima en unos rangos entre el 1-50% y, en el caso de la neumonía neumocócica bacteriémica (10-30% de los casos), sigue produciendo una mortalidad cercana al 15-20% para todas las edades y del 30-40% en ancianos<sup>7</sup>. En definitiva, hoy en día, sólo la neumonía neumocócica es responsable de más de un millón de muertes al año en todo el mundo, lo que sin duda implica que cualquier dificultad que surja en el tratamiento de estas infecciones supone un problema de salud pública de primer orden.

En el manejo de la NAC los clínicos nos enfrentamos, la mayoría de las veces, a la ausencia del microorganismo responsable en los primeros momentos tras el diagnóstico, por lo

que el tratamiento debe iniciarse de forma empírica y teniendo en cuenta la gravedad del cuadro, la etiología más probable y las resistencias de los microorganismos más frecuentes en nuestro área<sup>8</sup>, en nuestro país, según los últimos estudios, se mantienen unos niveles de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina entre 35 y 50%, habiendo disminuido las resistencias de alto nivel, y con una resistencia a macrólidos entre el 25 y 40%<sup>2,9,10</sup>.

Las resistencias microbianas han generado mucha confusión a la hora de la elección del tratamiento antibiótico empírico de la NAC. El término resistencia se refiere al comportamiento *in vitro* de un determinado antibiótico frente a un germen; no obstante, hay que tener en cuenta que el antibiótico ha de hacer efecto en el lugar concreto de la infección, lo cual implica conocimientos de farmacocinética y farmacodinámica. En este sentido, es fundamental tener presente la diferencia que existe entre los conceptos microbiológico y clínico de resistencia. En cuanto al primero, es importante recordar que los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) propuestos por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS)<sup>11</sup> para considerar un neumococo sensible, se seleccionaron según unos criterios determinados, teniendo en cuenta los cuadros clínicos de más difícil tratamiento, como pueden ser las meningitis neumocócicas y, posteriormente, se considerarían como referencia para cualquier localización de la infección. Así, se clasificó al *S. pneumoniae* según la CMI de la penicilina como sensible (CMI < 0,06 µg/ml), de sensibilidad intermedia (CMI 0,1-1 µg/ml) y resistente (CMI > 2 µg/ml). Con respecto al concepto clínico de resistencia, se alude de una forma más específica a los niveles de antibiótico alcanzados a nivel tisular y sérico, por lo que la CMI tiene un significado completamente diferente dependiendo de la infección que se está tratando. En la meningitis, los niveles de penicilina alcanzados en el LCR son muy cercanos o menores que la CMI de cepas con resistencia intermedia o elevada. En las neumonías neumocócicas el enfoque es distinto, los niveles de antibiótico alcanzados en suero y tejido pulmonar superan las CMI del microorganismo al no existir una barrera anatómica que delimite el foco infeccioso y donde la llegada del antibiótico al mismo puede estar más relacionada con factores farmacocinéticos y farmacodinámicos. Una cepa con sensibilidad disminuida al antibiótico se comportaría como un microorganismo sensible cuando produce una neumonía, pero probablemente eso no sea así cuando origine una meningitis o una otitis media, donde es

tán descritos fracasos terapéuticos cuando el cuadro está producido por cepas no sensibles. En el caso de la neumonía neumocócica se ha comprobado que no existe buena correlación entre el fracaso terapéutico y esta categorización de susceptibilidad antibiótica a la penicilina<sup>12</sup>.

Aunque en los últimos años no se han modificado los puntos de corte de la CMI en el caso de la penicilina, sí se han producido variaciones en los rangos tanto de la amoxicilina como de las cefalosporinas de 3ª generación<sup>11</sup>, y eso conlleva a otra interpretación de los datos. Imaginemos que un paciente sufre una neumonía neumocócica, con hemocultivos positivos y con una CMI para penicilina de 2 µg/ml, para amoxicilina de 2 µg/ml y para cefotaxima, también de 2 µg/ml. Si nos situamos en el año 1999, atendiendo a las definiciones *estandar* de la NCCLS<sup>11</sup>, la cepa causante de la infección habría sido considerada resistente para penicilina, amoxicilina y cefotaxima; en el año 2000, esta misma cepa habría sido considerada resistente para penicilina y cefotaxima, pero sensible a amoxicilina. Si, por último, a este paciente teórico lo hubiéramos atendido en el año 2002, dicha cepa se consideraría resistente a la penicilina, sensible a la amoxicilina y con resistencia intermedia a cefotaxima (al tratarse de una neumonía y no de una meningitis). Es decir, ante la misma cepa neumocócica, la información que hubiéramos recibido (en µg/ml) hubiera sido la misma, pero la interpretación efectuada habría variado según los años, y es posible que esto hubiera condicionado la elección del antibiótico por parte del clínico.

Lo expuesto hasta aquí, por tanto, nos lleva a reflexionar sobre el verdadero significado de las resistencias antibióticas de los gérmenes más frecuentemente implicados en las infecciones respiratorias, tomando al neumococo como paradigma y en este sentido, en los últimos años ha sido motivo de preocupación constante si dichas resistencias bacterianas influyen en la morbi-mortalidad de los pacientes con neumonía neumocócica. Si revisamos la literatura<sup>12</sup> existen evidencias de que la probabilidad de fracaso terapéutico no aumenta en las neumonías causadas por cepas de neumococo con CMI < 1 µg/ml para la penicilina<sup>13-15</sup>. En cepas con valores de CMI de 2-4 µg/ml, unos datos sugieren que no existe un aumento en la tasa de fracaso terapéutico<sup>16,17</sup> mientras otros apuntan hacia un aumento en la mortalidad<sup>15</sup> o en la incidencia de complicaciones<sup>18-20</sup>. En un estudio llevado a cabo en nuestro país sobre neumonías neumocócicas<sup>9</sup>, sólo la coagulación intravascular diseminada, el empiema y la bacteriemia fueron más frecuentes en los pacientes infectados con una cepa de neumococo sensible; según estos datos, se podría avanzar la hipótesis de que el neumococo, a mayor nivel de resistencia, muestra menor poder infectivo y pierde capacidad piógena.

Afortunadamente, la neumonía neumocócica producida por cepas con CMI > 4 µg/ml no es muy frecuente. En EE.UU., alrededor de dos tercios de los neumococos resistentes a penicilina tienen una CMI 2 µg/ml, y la gran mayoría del tercio restante tiene una CMI 4 µg/ml<sup>21</sup>. En nuestro país, el porcentaje de estos casos también es bajo<sup>9,26</sup> (0,5 y 6,5%, respectivamente, para valores de 4 µg/ml y ningún caso de 8 µg/ml en ambos estudios).

Llegados a este punto, es lógico que se recomiende modificar los puntos de corte antes de hablar de resistencia del neumococo a la penicilina en la neumonía neumocócica, estableciendo así como sensibles las cepas con CMI > 1 µg/ml, de sensibilidad intermedia si la CMI es 2 µg/ml y resistentes si la CMI es ≥ 4 µg/ml<sup>12</sup>. No obstante, en pocos estudios se han tenido en cuen-

ta importantes variables de confusión a la hora de valorar la evolución y la mortalidad final, como son la gravedad de presentación de la neumonía y la concordancia entre el antibiótico elegido y la susceptibilidad de la cepa causante de la infección. Algunos autores<sup>13,18,22-25</sup> han analizado estas cuestiones y la conclusión final es que no se ha demostrado de forma convincente que las resistencias estén relacionadas con un aumento en la mortalidad, una vez que se eliminan los factores de confusión que suponen la gravedad inicial de presentación o las comorbilidades asociadas<sup>15</sup>. Por tanto, con niveles de resistencia inferiores a 4 µg/ml, los β-lactámicos a dosis elevadas son una adecuada opción terapéutica. No existen datos suficientes que apoyen el uso de esta familia de antibióticos frente a aislamientos con CMI ≥ 4 µg/ml como tampoco está demostrado que, con la infusión intravenosa continua de dichos antibióticos, se consiga una mayor eficacia terapéutica<sup>27</sup>.

Otra alternativa terapéutica son los macrólidos. Sin embargo, hay que recordar que, en nuestro país<sup>9,26</sup>, el nivel de resistencia de *S. pneumoniae* a esta familia de antimicrobianos es alta, oscilando entre un 25-40% según los estudios. La resistencia del neumococo a los macrólidos se puede producir por 2 mecanismos principales, el más importante está mediado por una alteración de la diana de acción del antibiótico y condiciona una resistencia de alto nivel a eritromicina (CMI > 64 µg/ml) con resistencia cruzada a todos los macrólidos, estreptograminas y clindamicina; este fenotipo se denomina MLS<sub>B</sub> y es insensible al incremento de la dosis de antibiótico. El otro mecanismo confiere una resistencia de nivel bajo-intermedio (CMI 1-32 µg/ml) y está relacionado con un incremento de la actividad de la bomba de flujo externo citoplasmático, que afecta sólo a macrólidos de 14-15 átomos de carbono y que teóricamente podría ser compensada con un incremento de las concentraciones de macrólidos; es el llamado fenotipo de resistencia M, mecanismo presente hasta en el 85% de los neumococos resistentes a macrólidos en EE.UU. y en menos del 20% de los aislamientos en Europa (esta última es minoritaria en España<sup>29,10</sup>).

La resistencia a macrólidos en el neumococo, aunque puede aparecer de forma aislada, habitualmente evoluciona en paralelo con la resistencia a la penicilina. Así, estará presente en menos del 5% de los neumococos sensibles y en el 48-70% de los aislamientos con resistencia a la penicilina (CMI ≥ 2 µg/ml)<sup>28</sup>. Además, se han referido fracasos clínicos al emplear un tratamiento con macrólidos en pacientes con neumonía neumocócica<sup>29</sup> y aparición de bacteriemia por neumococos resistentes a eritromicina durante el tratamiento con este antibiótico<sup>30</sup>. Por tanto, la NAC por *S. pneumoniae* tratada en monoterapia con macrólidos ha de ser seguida de forma especial e, incluso, se debería evitar su uso en los episodios graves.

En relación con las fluorquinolonas, a pesar de haber aumentado en los últimos años, el nivel de resistencia del neumococo frente a ellas se mantiene todavía en niveles relativamente bajos (en torno al 5% para ciprofloxacino, considerando como tal una CMI ≥ 4 µg/ml). Además, las nuevas fluorquinolonas son más eficaces frente a neumococo resistente, aunque también se han descrito casos de desarrollo de resistencia durante el tratamiento con levofloxacino<sup>31</sup>. Pese a ello, el porcentaje de neumococos resistentes a levofloxacino es inferior al 1%<sup>9,32,33</sup> y se observa fundamentalmente en cepas con alto nivel de resistencias a la penicilina. En el momento actual, aún no existe suficiente apoyo bibliográfico, de forma que su papel en la NAC grave cau-

sada por neumococos resistentes a penicilina está por dilucidar, pero podría ser una buena alternativa.

Vancomicina y linezolid son, hasta el momento, terapéuticas uniformemente activas frente a este microorganismo<sup>34,35</sup>.

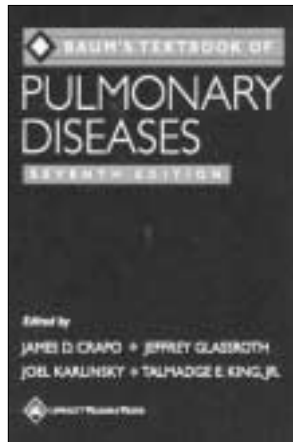
Existen algunos trabajos que señalan posibles ventajas de la terapia de combinación en la neumonía neumocócica grave<sup>36,37</sup>. En este sentido, se observó que la morbimortalidad de los pacientes con NAC por neumococo fue menor cuando se empleó en su tratamiento la asociación de un  $\beta$ -lactámico y un macrólido que cuando se hizo monoterapia.

En resumen, la mayor dificultad se plantea a la hora de elegir el tratamiento de la NAC por *S. pneumoniae* con niveles de resistencia a penicilina superiores a 4  $\mu$ g/ml, debido a la falta de datos concluyentes. Dadas sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, se acepta generalmente que dosis elevadas de  $\beta$ -lactámicos o fluorquinolonas (activas contra gérmenes gram positivos), son todavía drogas seguras para usarlas cuando tratamos una neumonía neumocócica. Sin embargo, cuando existe una disminución de la sensibilidad antibiótica *in vitro*, observamos que la mayor parte de los pacientes se pueden seguir curando con penicilina u otros  $\beta$ -lactámicos, pues la resistencia a la penicilina está lejos de lo que podríamos considerar como total, al menos mientras persistan los niveles de resistencia actuales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia. Prognosis and clinical features. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1035-48.
2. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Broughton WA, Campbell GD, 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.
3. Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352: 1295-302.
4. Almirall J, Bolivar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Nikalsson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
5. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
6. Ruiz-González A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106: 385-90.
7. Whitney C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-24.
8. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16: 457-66.
9. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacaín J, Fenoll A, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38(15): 787-98.
10. Baquero F, García-Rodríguez J, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results a multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 357-9.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that grow aerobically; approved standard. NCCLS 2002; supplemental tables. M100-S12(M7-A5): 1-20.
12. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, 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.
13. Pallarés R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474-80.
14. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 885-90.
15. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-9.
16. Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1346-54.
17. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999; 103: 409-13.
18. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 321-7.
19. Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998; 132: 174-6.
20. Dowell SF, Smith T, Leversedge K, Snitzer J. Failure of treatment of pneumonia associated with highly resistant pneumococci in a child. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 462-3.
21. Doern GV, Brueggemann AB, Blocker M, Dunne M, Holley HP, Kehl KS, et al. Clonal relationship among high-level penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 757-61.
22. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martínez JA, Sánchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1835-42.
23. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Withney C, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adults patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520-28.
24. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
25. File Jr TM. Appropriate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (Suppl. 1): S17-26.
26. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationship: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3334-40. factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38(15): 787-98.
27. Bryan CS. Treatment of pneumococcal pneumonia: the case for penicillin G. *Am J Med* 1999; 107: 63S-8S.

28. Lynch III JP, Martínez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (Suppl 1): S27-S46.
29. Waterer GW, Wunderink RG, Jones CB. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. *Chest* 2000; 118: 1839-40.
30. Lonks JR, Garau J, Gómez L, Xercavins M, Ochoa DE, Gareen IF, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 556-64.
31. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 747-50.
32. Chen DK, Mc Geer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999; 341: 233-39.
33. Jones RN, Mutnick AH, Varnam DJ. Impact of modified nonmeningeal *Streptococcus pneumoniae* interpretive criteria (NCCLS M100-S12) on the susceptibility patterns of five parenteral cephalosporins: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997 to 2001). *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4332-33.
34. Appelbaum PC. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1613-20.
35. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 404-15.
36. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
37. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1837-42.



**BAUM'S TEXTBOOK OF PULMONARY DISEASES**

J.D. Crapo, J. Glassroth, J. Karlinsky, T.E. King Jr., eds  
*Lippincott, Williams & Wilkins 2004,*  
 7ª edición

**BAUM'S TEXTBOOK OF PULMONARY DISEASES**

**J.R. Donado Uña**

*Unidad de Neumología,  
 Hospital de Fuenlabrada*

Recientemente ha llegado a las librerías la última actualización de uno de los grandes tratados clásicos de referencia en la patología respiratoria. Publicado por primera vez en 1965, el *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases* alcanza con esta su séptima edición. En su redacción han participado 106 autores, la mayoría americanos, todos ellos de reconocido prestigio internacional en su campo como los Doctores Barnes en asma, Anthonisen en EPOC, Higenbottam en trasplante pulmonar o Hill en ventilación no invasiva, por citar sólo unos ejemplos.

El temario se ha dividido en doce secciones, la primera sobre métodos diagnósticos y las restantes acerca de las diferentes patologías respiratorias, haciendo especial hincapié en las enfermedades pulmonares obstructivas, las infecciones respiratorias, las patologías intersticiales y las neoplasias pulmonares. Con respecto a la anterior edición de 1998, la actual presenta varias innovaciones. La principal es que se ha reducido el temario a 70 capítulos, todos ellos reescritos en su totalidad, lo que permite que los dos volúmenes de ediciones anteriores se hayan transformado en un tomo único de 1.480 páginas. Los temas son más concisos y la información es de acceso más inmediato, pero en algunas materias se ha perdido necesariamente profundidad. Así, por ejemplo, cabe

reseñar que el espacio dedicado a la patología pleural y a las enfermedades del sueño parece insuficiente. Este nuevo formato le hace muy manejable como libro de consulta básico pero quizá se queda demasiado conciso a la hora de actuar como libro de referencia en patologías poco frecuentes o para resolver dudas en enfermos difíciles.

Se ha hecho un esfuerzo importante en ofrecer información basada en las pruebas, intentando señalar en cada capítulo los hechos más relevantes y el nivel de evidencia. En general el texto hace referencia a los últimos avances científicos, a los nuevos tratamientos aparecidos, así como a las futuras líneas de investigación en cada materia. Las referencias son pertinentes y muy actualizadas, ofreciendo incluso publicaciones del año 2003.

Los autores han hecho un esfuerzo por ofrecer la mayor cantidad de información posible en forma de tablas, gráficos y diagramas de flujo. Sin embargo, se echa de menos un mayor número de ilustraciones. Asimismo, hay que decir que ni el diseño gráfico ni la tipografía elegidos han sufrido una necesaria modernización y no se ha incluido el color en los gráficos ni en las ilustraciones. Por otra parte, el libro no se acompaña de una versión en soporte electrónico que hoy en día se antoja imprescindible.

En resumen, se trata de una interesante actualización de un tratado de referencia en neumología que la convierte en un instrumento muy útil como material de estudio para residentes en formación y como libro de consulta para neumólogos en ejercicio que necesiten solucionar problemas habituales de la práctica clínica.

S. Solano Reina

**FORMACIÓN CONTINUADA**

---

El Comité de Formación Médica Continuada de NEUMOMADRID ha elaborado el siguiente programa para el Curso 2005-2006.

Estas actividades, que se organizan para todos los socios, están también abiertas para todos aquellos profesionales sanitarios implicados en la atención de pacientes afectos de enfermedades neumológicas. Para todas ellas solicitará la correspondiente acreditación oficial a la Agencia "Laín Entralgo" de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

**Comité de Formación Médica Continuada**

*Presidenta:* Pilar de Lucas Ramos

*Director:* Francisco J. Gómez de Terreros Sánchez

*Secretario:* José Javier Jareño Esteban

*Vocales:*

- Rodolfo Álvarez-Sala Walther
- Myriam Calle Rubio
- Javier de Miguel Díez
- José L. Izquierdo Alonso
- Manuel López Perales
- Laura Otero García
- Ricardo Ruiz de Adana Pérez

**CURSOS DE FORMACIÓN CONTINUADA  
2005/2006**

---

**“HOT TOPICS”**

Directores: Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther, Dr. José Luis Izquierdo Alonso

Fecha estimada: 20 y 21 de octubre de 2005

**XI SEMINARIO “URGENCIAS EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS”**

Directores: Dr. Javier Jareño, Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa

Fecha estimada: 4 de noviembre 2005

**“FORMACIÓN CONTINUADA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA”**

Directores: Dra. M<sup>a</sup> Dolores González Caballero, Dr. Antonio Salcedo Posadas

Fecha estimada: 25 y 26 noviembre 2005

**“VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA”**

Directores: Dra. Pilar De Lucas Ramos, Dr. Germán Peces-Barba Romero

Fecha estimada: 14 a 18 de noviembre de 2005

**“TABAQUISMO”**

Director: Dr. Leopoldo Sánchez Agudo

Fecha estimada: 23 y 24 de enero de 2006

**X CURSO DE NEUMOMADRID: “AVANCES EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR”**

Directores: Dr. Javier de Miguel, Dr. Javier Gaudó

Fecha estimada: 24 de febrero de 2006

**“PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS”**

Director: Dr. Nicolás González Mangado

Fecha estimada: 10, 11, 12 mayo de 2006

**“CUIDADOS PALIATIVOS EN LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS”**

Director: Dr. Salvador Díaz Lobato

Fecha estimada: 13 y 14 junio 2006

**“BRONCOSCOPIA”**

Director principal: Dr. Luis Callol Sánchez

Fecha estimada: 8, 9 y 10 de febrero de 2006

**XI SEMINARIO “URGENCIAS EN NEUMOLOGÍA”**

---

Fecha estimada: 4 de noviembre 2005

Lugar: Hotel Meliá Princesa

Directores: J. Javier Jareño Esteban, Juan Luis Rodríguez Hermosa

09:00-09:30 h	<b>Inauguración.</b> Presentación del curso. Dra. P. de Lucas (Presidenta de Neumomadrid)
09:30-10:00 h	<b>La EPOC. Valoración global en la urgencia.</b> Dra. P. de Lucas (HGU Gregorio Marañón)
10:00-10:30 h	<b>Agudización grave del asma. Novedades terapéuticas.</b> Dr. F. García Río (H. La Paz)
10:30-11:30 h	<b>Ventilación no invasiva en la urgencia respiratoria:</b> <b>Presente: Servicios de urgencia y salas de hospitalización.</b> Dr. S. Díaz Lobato (H. Ramón y Cajal) <b>Futuro: Unidades de Cuidados Intermedios Respiratorios.</b> Dra. M. Calle Rubio (H. Clínico de San Carlos)
11:30-12:00 h	Café
12:00-12:45 h	<b>La endoscopia en la urgencia respiratoria.</b> Dr. L. Callol (H. Central de la Defensa)
12:45-13:30 h	<b>La radiología intervencionista en la urgencia respiratoria.</b> Dr. J. Gallego (H. Clínico San Carlos)

13:30-14:00	<b>Traumatismos torácicos. Manejo global en situaciones de urgencia.</b> Dr. J.L. Martín de Nicolás (H 12 de Octubre)
14:00-16:00	Comida
16:00-16:30	<b>Tromboembolismo pulmonar agudo.</b> Dra. S. Mayoralas (H. de Móstoles)
16:30-17:00	<b>Neumotórax, hemotórax y empiema pleural.</b> R. Moreno Balsalobre (H. de La Princesa)
17:00-17:15	Café
17:15-19:00	<b>Discusión de casos clínicos</b>

## XI CONGRESO NEUMOMADRID

Durante los días 30 y 31 de marzo de 2005, NEUMOMADRID va a celebrar su XI Congreso Anual.

### MONOGRAFÍAS

Las monografías siguen con la edición programada por el Comité Científico; se han entregado ya 7 volúmenes:

- I. EPOC
- II. Asma
- III. Cáncer de pulmón
- IV. Tromboembolismo pulmonar
- V. Enfermedades de la pleura.
- VI. Síndrome de apnea del sueño
- VII. Tabaquismo

Las monografías correspondiente a Fibrosis quística está ya finalizada y será entregada a partir del próximo mes de septiembre. La siguiente monografía corresponde a Neumonías y se encuentra ya en poder de la Editorial, en fase de revisión de las galeradas; se tiene prevista su entrega antes de que finalice el presente año.

La industria farmacéutica que colabora con estas Monografías es Astra-Zeneca.

### NÚMERO EXTRAORDINARIO DE LA REVISTA

Coincidiendo con el volumen 8º de la Revista, se va a publicar un número extraordinario (Suplemento nº 2), cuyo contenido va a estar relacionado con el Curso sobre *Avances en el Asma y EPOC*, que se celebró en noviembre 2004 y que fue dirigido por la Dra. Pilar de Lucas y el Dr. González Rodríguez-Moro.

Se pretende que el número extraordinario se publique en septiembre 2005.

### COMPARECENCIA ANTE LA ASAMBLEA DE MADRID

La Dra. Pilar de Lucas, Presidenta de NEUMOMADRID, compareció el día 2 de junio de 2005, ante la "Comisión de Estudio para la Reducción de la Lista de Espera Diagnóstica" en la Asamblea de Madrid, al objeto de informar sobre la situación de las listas de espera diagnóstica y consultas externas relacionadas con la Neumología y Cirugía Torácica en la Comunidad de Madrid.

La Dra. de Lucas informó a la Comisión que en la actualidad la Comunidad de Madrid soporta importantísimas listas de espera en Neumología tanto en lo que hace referencia a la atención a pacientes en primera consulta, como la realización de exploraciones diagnósticas específicas de la especialidad. En cuan-

to a las exploraciones complementarias, sin duda la mayor lista de espera se localiza en los estudios diagnósticos del síndrome de apnea del sueño (12-26 meses). La opinión generalizada de los profesionales es que las listas de espera en Neumología son intolerablemente elevadas y acarrearán indudables perjuicios para los pacientes y para la sociedad.

Por otro lado, tenemos una total desinformación sobre la situación demográfica y los datos de la población que se atiende, y es evidente que se ha producido un cambio en el volumen de población pero, sobre todo, un cambio en las características de la misma.

Frente a todo esto, en los últimos años, apenas se han modificado las plantillas sino que, en algunas áreas sanitarias, se procede a la amortización de plazas cuando surgen vacantes por jubilación; por supuesto, las bajas laborales de los facultativos no se suplen cuando enferman.

La Dra. de Lucas informó a la Comisión comunicándoles a los Sres. Diputados de la oportunidad de iniciar un estudio de las necesidades reales y habilitar recursos humanos, técnicos y económicos que se precisen para resolver la situación. En primer lugar, habría que conocer los datos actuales sobre población real, con referencia a la población total e incluir la agregación familiar, la distribución etaria, el origen de esa población y la situación socioeconómica, que está muy relacionada con la demanda asistencial y el uso de los recursos sanitarios.

Finalmente, la Dra. de Lucas añadió que la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica estaría dispuesta a colaborar en el estudio de estas necesidades, creando un grupo asesor al respecto. Esta colaboración sería muy factible, máxime si consideramos que nuestra Sociedad tiene suscrito un convenio de cooperación con la Consejería de Sanidad que contempla oportunidades como estas de colaboración.

### INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN NEUMOLOGÍA

La Junta Directiva de NEUMOMADRID apoya la iniciativa de la Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid en establecer y desarrollar un Instituto de Investigación en nuestra Comunidad.

El Instituto de Investigación en Neumología debe estar presente desde el inicio de esta convocatoria, aún sin determinar, por lo que desde esta Sección animamos a todos los interesados a participar activamente, solicitando la integración a través de sus propios Servicios de Neumología. Para ello os alentamos a solicitar información a través de la Secretaría de NEUMOMADRID.

### CLAUSURA DEL CURSO 2004-2005

El día 23 de junio de 2005, tuvo lugar la Ceremonia de Clausura del Curso 2004-2005, en el Hotel Meliá-Princesa, situado en la calle Princesa, 27.

La presentación del Acto corrió a cargo de la Dra. Pilar de Lucas, presidenta de NEUMOMADRID. A continuación intervino el Dr. J. Gómez de Terreros, director del Comité de Formación Médica Continuada, que presentó el Programa de Formación Continuada de NEUMOMADRID para el Curso 2005-2006, introduciendo posteriormente al invitado como ponente en la Conferencia de Clausura, el Prof. Luis Alfonso Arraez Aybar, profesor titular de Anatomía y Embriología Humana de la UCM, que habló sobre "La Medicina en los tiempos del Quijote".

A continuación se procedió:

1. A la entrega de premios ASTRA-ZENECA a la mejor tesis doctoral, y al mejor trabajo de investigación de doctorado:

- **Mejores tesis:**

**“Factores no gravitacionales en la distribución de la ventilación”**

M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Nieto (Fundación Jménez Díaz)

**“Utilidad de los marcadores tumorales en lavado broncoalveolar en pacientes con cáncer de pulmón con criterios quirúrgicos”**

José Javier Jareño Esteban (Hospital General de la Defensa)

- **Mejor trabajo proyecto suficiencia respiratoria:**

**“DERRAME PLEURAL SIN SÍNTOMAS LOCALES”**

Dr. Raúl Moreno Zabaleta (Hospital Doce de Octubre)

2. *Nombramiento del Neumólogo del año.*

En la Sesión Extraordinaria de la Reunión se procedió a la entrega del premio de Neumólogo del año, siendo concedida la distinción al *Prof. Javier Gómez de Terreros Sánchez*. La presentación del homenajeado fue realizada por el Dr. Esteban Pérez Rodríguez, reconociéndose su inmensa labor y trayectoria dedicada al desarrollo de la Neumología, a través de la docencia, investigación y práctica asistencial.

Estudió en la Facultad de Medicina de Sevilla, donde se doctoró con premio extraordinario. Ganó la oposición de ingreso a la Sanidad Militar en el Ejército del Aire.

Discípulo del Prof. Álvarez-Sala en el desaparecido Hospital del Aire, donde se especializó en “Pulmón y Corazón”, posteriormente, al separarse ambas especialidades, fue nombrado Jefe de Servicio de Neumología.

Profesor Titular de Medicina desde 1983, ha dirigido numerosas tesis doctorales y ha participado en innumerables tribunales de tesis doctorales.

Promotor e impulsor de las Sesiones Interhospitalarias de los Neumólogos de los Hospitales de Madrid, auténtico arranque y origen de la actual Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID).

El Dr. Esteban destacó en el Prof. Gómez de Terreros su entusiasmo y su capacidad de entusiasmar a los demás, su voluntad de trabajo y su capacidad de liderazgo, finalmente resaltó su altruismo y su entrega y disposición desinteresada al servicio de NEUMOMADRID.

Tomó la palabra el Dr. Gómez de Terreros, muy emocionado, mostrando su agradecimiento por la condecoración recibida. Habló del buen talante entre los neumólogos madrileños: “somos una congregación de amigos, nos queremos los unos a los otros, hecho que nos distingue de las demás sociedades”.

Cerró el Acto la Dra. Pilar de Lucas, felicitando al condecorado, agradeciendo la asistencia a todos los presentes y deseándonos a todos un feliz verano.



**REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA** considerará para su publicación los trabajos relacionados con la patología del aparato respiratorio en todo sus aspectos (médico, quirúrgico y experimental). La revista consta fundamentalmente de las siguientes secciones: Editorial, Originales, Revisión, Notas Clínicas, Bibliografía comentada, Imagen del mes y Comentario de libros.

## PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Todos los trabajos aceptados quedarán como propiedad permanente de REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA y no podrán ser reproducidos en parte o en su totalidad sin el permiso escrito de la Editorial de la Revista. No se aceptarán trabajos publicados o presentados al mismo tiempo en otra revista.

El mecanografiado se hará en hojas de tamaño DIN A4 (210 x 297 mm) a doble espacio (30 líneas, de 60-70 pulsaciones), con mayor margen a la izquierda. Las hojas se numerarán correlativamente en el ángulo superior derecho.

Cada parte del manuscrito empezará en una página con el siguiente orden:

- *Primera página.* En esta página se incluirán, en el orden que se cita, los siguientes datos: título del trabajo (se recomienda no utilizar siglas y abreviaturas en los títulos), nombre y uno o dos apellidos de los autores, nombre del control donde se ha realizado el trabajo, dirección completa del mismo y, por último, nombre y dirección para la correspondencia relacionada con el trabajo, y otras especificaciones si se consideran necesarias, como la pertenencia de cada autor a un servicio determinado.
- *Segunda página.* a) Resumen, de aproximadamente 200-250 palabras, con los puntos esenciales del trabajo, comprensibles sin necesidad de recurrir al artículo; y b) Palabras clave o frases cortas, en número de 5 a 8, para facilitar varias entradas al índice.
- *Tercera página y siguientes.* En estas páginas se incluirá el TEXTO, recomendándose su redacción en forma impersonal y dividido claramente en apartados que comiencen cada uno en una página nueva.

**Referencias bibliográficas.** Para su elaboración se seguirán las recomendaciones del artículo "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas", publicado por Medicina Clínica (Barcelona: Med Clin 1997; 109: 756-763). Los artículos se presentarán según el orden de aparición en el texto con numeración correlativa. En el trabajo deberá aparecer siempre la numeración de la correspondiente cita en número volado, acompañado o no del nombre de los autores. Cuando se mencione éste en el texto, si se trata de un trabajo firmado por sólo dos autores, se mencionarán ambos, y si se tratara de varios, se citará el primero seguido de la expresión "et al.". Los nombres de las revistas deben de abreviarse según figuran en la "List of Journals Indexed" que se incluye todos los años en el número de enero del *Index Medicus*. Debe prestarse especial atención a que los artículos referenciados sigan fiel-

mente hasta el mínimo detalle las recomendaciones de los artículos citados, evitando expresiones como "experiencia personal del autor", "observaciones no publicadas" o análogas. A continuación se enumeran algunos ejemplos de citas bibliográficas.

### Artículos en revistas:

- a) Artículo estándar de revista (mencionar a todos los autores; si el número es superior a seis, escribir los seis primeros y añadir la expresión et al.). **Ejemplo:** You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79(2): 311-4.
- b) Autor colectivo. **Ejemplo:** The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in posthepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 742-4.
- c) No se menciona el autor. **Ejemplo:** Coffee drinking and cáncer of the páncreas [editorial]. *BMJ* 1981; 283: 628.
- d) Volumen con suplemento. **Ejemplo:** Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pigs from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; Suppl 5: 758.

### Libros y otras monografías:

- e) Autor(es) personal(es). **Ejemplo:** Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2ª ed. Londres: S. Paul; 1986.
- f) Editor(es), recopilador como autor. **Ejemplo:** Diener HC, Wilkinson M, editores. Drug-induced headache. Nueva York: Springer-Verlag; 1988.
- g) Capítulos de libros. **Ejemplo:** Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

**Tablas.** Se presentarán en hojas aparte mecanografiadas a doble espacio y numeradas con números arábigos. Incluirán un enunciado (o título) conciso, significación estadística y, cuando proceda, un texto explicativo de las siglas y abreviaturas a pie de página. Si una tabla ocupa más de un folio se repetirán los enunciados en la hoja siguiente. Cuando se haga referencia a ellas en el texto, deberán ser numeradas consecutivamente en el orden de su primera mención en el texto y se citarán con números arábigos entre paréntesis.

**Gráficas.** Deben confeccionarse sobre papel blanco con tinta negra, dimensiones mínimo de 13 x 18 cm o múltiplo de estas medidas. También se aceptan gráficas generadas por ordenador, recomendándose en este caso impresión laser o de alta calidad. Los títulos y explicaciones detalladas deben situarse en el pie de la ilustración y no en ella. Cada gráfica debe llevar pegada una etiqueta al dorso que indique el número de la figura además del nombre del autor. No escribir directamente en el dorso en ningún caso.

**Fotografías.** Deberán seleccionarse cuidadosamente sólo aquellas que contribuyan a una mejor comprensión del texto. Serán de una calidad óptima, procurando que los cuerpos opacos (huesos, contraste) sean de color blanco y de un tamaño mínimo de 13 x 18 cm o múltiplo de estas medidas. Se numerarán al dorso mediante el mismo procedimiento que las gráficas, señalando con una flecha la parte superior, evitando en cualquier caso la escritura directa al dorso ya que se producen surcos, lo que reduce ostensiblemente la calidad de la reproducción. Las fotografías y gráficos se numerarán conjuntamente como figuras y se hará consecutivamente de acuerdo con el orden en que se han citado por primera vez en el texto. Los pies de las fotografías se presentarán mecanografiados a doble espacio en hoja aparte, incluyendo la numeración respectiva.

Las fotografías o diapositivas no se devolverán al autor.

### Unidades de medida

Las medidas de longitud, altura, peso y volumen se deben expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiples decimales. Las gráficas correspondientes a las unidades de medida se expresarán sin punto (ejemplo: g, m, kg).

Las temperaturas se deben consignar en grados Celsius. La tensión arterial se debe dar en milímetros de mercurio. En las mediciones hematológicas y bioquímicas debe emplearse el sistema internacional de unidades (SI).

### Abreviaturas, siglas y símbolos

Se deben utilizar sólo abreviaturas estándares. Las siglas y las abreviaturas se evitarán en el título y en el resumen. El término completo que corresponde a una abreviatura o a una sigla debe preceder a su primer uso en el texto, a menos que sea una unidad estándar de medida.

## NORMAS GENERALES (SECCIONES)

### Editorial

Comentario crítico que realiza un experto sobre un trabajo original que se publica en el mismo número de la revista o sobre un tema abierto de actualidad. Extensión máxima de cuatro páginas DIN A4 a doble espacio, con soporte bibliográfico.

### Cartas al Director

La revista tiene especial interés en estimular el comentario de artículos publicados recientemente en ella y en publicar las observaciones o experiencias concretas que puedan reunirse en forma de cartas. La extensión máxima será de 2 DIN-A4 a doble espacio, con un máximo de 6 referencias bibliográficas y una figura o una tabla. Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a tres.

### Originales

Trabajos de investigación en patología respiratoria. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudios de casos y controles, estudio de cohortes y ensayos controlados. La extensión máxima recomendada del texto es de 12 hojas DIN A4 de 30 líneas, a doble espacio, 60-70 pulsaciones, a los que podrán añadirse hasta un máximo de seis figuras y seis tablas, permitiéndose sólo de manera excepcional rebasar esta extensión. Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a seis, y que cada autor haya contribuido de forma sustancial a la realización del trabajo.

El orden de presentación del trabajo será: introducción, material, métodos, resultados, discusión, bibliografía y figuras y/o tablas con leyenda.

### Revisión

Puesta al día de un determinado tema o aspecto concreto del contenido de nuestras especialidades. Extensión máxima de 14 páginas DIN A4, a doble espacio, con referencia bibliográfica. Al texto se puede añadir un máximo de seis figuras y seis tablas.

### Notas clínicas

Descripción de uno o dos casos clínicos de interés excepcional y que aporten nuevos datos al conocimiento diagnóstico o terapéutico de alguna patología concreta.

La extensión máxima debe ser de 4-5 hojas DIN A4 por caso, a las que podrán añadirse hasta dos figuras y/o dos tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

El orden de presentación del trabajo será: título, autores, dirección, introducción, observación clínica (agrupa métodos y resultados), discusión, bibliografía, figuras y/o tablas con respectivas leyendas.

### Selección bibliográfica

1. Selección de tema y año definido (habitualmente el año previo)
2. Elegir las 8-10 mejores citas del tema que puedan clasificarse por apartados según: epidemiología, etiología, patogenia, diagnóstico, tratamiento, asociación o guía clínica. En ningún caso sobrepasar el total de 10 citas bibliográficas.

3. Presentación del Manuscrito:
  - Selección Bibliográfica en EPOC (p. ej.).
  - Autor-es de Neumomadrid que desarrollan la selección bibliográfica.
  - Palabras clave.
  - Cada referencia bibliográfica debe desarrollarse con el siguiente esquema:
    - Encabezamiento de la cita según apartado que desarrolla (p. ej., etiología, diagnóstico, etc.).
    - Referencia bibliográfica: autores, título y revista (normativa de Vancouver)
    - Presentación del resumen, tipo *abstract*, no más extenso de 150 palabras.
    - Sin comentarios críticos, ni soportes bibliográficos adicionales.

### Imagen del mes

Publicación de una o varias imágenes demostrativas de una determinada patología (radiológica, endoscópica, etc.) acompañada de un breve comentario con una extensión máxima de 2 páginas DIN A4, mecanografiadas a doble espacio.

La estructura es la siguiente: descripción del caso clínico y presentación de imagen, diagnóstico y comentario con aportación de otras imágenes si precisa.

### Opinión de actualidad

La redacción de la revista encargará, de forma periódica, a expertos en temas específicos, la discusión y debate de los aspectos más sobresalientes desarrollados sobre su área de trabajo en los años más recientes, especialmente los del último año en curso. Será bienvenido el que refleje las recientes perspectivas y especialmente su opinión subjetiva e ideas originales.

La extensión máxima no debe superar las 2.500 palabras, escritas a doble espacio en DIN A4. Cada manuscrito debe contener un

resumen de 100-150 palabras, 40-70 referencias bibliográficas (destacando las especiales como\*, y las muy relevantes\*\*). Los autores pueden incluir diagramas originales, fotografías de alta calidad o tablas, 1 por cada 3 páginas de texto.

El orden de presentación del trabajo será: título, autores, filiación, resumen, palabras clave, abreviaciones, texto de la revisión con introducción y conclusiones, referencias con ninguno, uno o dos asteriscos (los \*\*breve resumen < 20 palabras), figuras con leyenda y tablas.

### **Crítica de libros**

Comentario sobre textos de reciente aparición, con una extensión máxima de 1-2 páginas DIN A4, mecanografiados a doble espacio. Debe incluir título original, autor, editorial y año de publicación. Se debe incluir una fotografía o diapositiva de la portada del libro.

### **Cursos y Seminarios de Neumomadrid**

Se publicarán los resúmenes de los temas desarrollados en los respectivos Cursos (aspectos teóricos de diferentes temas clínico-quirúrgicos) y Seminarios (aspectos de técnicas diagnósticas o terapéuticas); con soporte bibliográfico no expuesto en el texto. El orden de exposición del trabajo será: título, autores, hospital de procedencia, texto de la conferencia (< 10 págs. DIN A4 a doble espacio), bibliografía, figuras y/o tablas con leyenda.

### **Información**

En este apartado se hará referencia a las actividades desarrolladas por Neumomadrid y otros aspectos de interés vinculados con la especialidad de Neumología o Cirugía Torácica (plazas, becas, ayudas, etc.), así como cursos de doctorado, proyectos tutelados, tesis doctorales, profesorado y temas generales de la actualidad sanitaria de Madrid.

### **ENVÍO DE MANUSCRITOS**

Los trabajos se remitirán por correo electrónico y por correo ordinario (copia en papel y disquete) al Secretario de Redacción de REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA. NEUMOMADRID. C/ Príncipe de Vergara, 112. 28002. Madrid. E-mail: rpr@neumomadrid.org Deben ir acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos, indicando en qué sección deben incluirse, y haciendo constar expresamente que se trata de un trabajo original, no remitido simultáneamente a otra publicación. Asimismo, se incluirá cesión del Copyright a la Revista, firmada por la totalidad de los autores.

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos que le sean remitidos. El Consejo de Redacción se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no considere adecuados para su publicación, así como de proponer las modificaciones de los mismos cuando lo juzgue necesario.

El primer autor recibirá las galeras para su corrección, debiendo devolverlas a la Editorial dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.