

Serie Medicina Respiratoria

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 3, Número 3, septiembre 2015

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

A - Protocolo de actuación en las enfermedades pulmonares intersticiales en el niño
Antonio Salcedo Posadas, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Mejora en los Resultados en Cáncer de Pulmón mediante Terapias Dirigidas. Actualización para Médicos de Familia
Rolfo C, Passiglia F, Pauwels P y col.
Journal of the American Board of Family Medicine 28(1):124-133, 2015..... 10

2 - Luces y Sombras de la Ventilación Mecánica no Invasiva para las Exacerbaciones Agudas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
López-Campos J, Jara-Palomares L, Barreiro E y col.
Annals of Thoracic Medicine 10(2):87-93, Abr 2015..... 12

3 - Reducción del Volumen por Endoscopia en la EPOC. Revisión Crítica
Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F
Deutsches Ärzteblatt International 111(49):827-833, Dic 2014 14

4 - Estrategias de Tratamiento Antibacteriano para Adultos con Neumonía Extrahospitalaria
Postma D, Van Werkhoven C, Bonten M y col.
New England Journal of Medicine 372(14):1312-1323, Abr 2015..... 16

5 - Neumonías Intersticiales Idiopáticas: Correlación entre la Radiología y la Histopatología Basada en el Sistema Revisado de Clasificación de 2013 de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society
Kadoch M, Cham M, Padilla M y col.
Current Problems in Diagnostic Radiology 44(1):15-25, Ene 2015..... 18

Novedades seleccionadas

6 - Síntomas Sugestivos de Cáncer de Pulmón
Birt L, Hall N, Walter F y col.
BMJ Open, Dic 2014..... 21

7 - Diagnóstico de la Neumonía Intersticial
Wuyts W, Cavazza A, Spagnolo P y col.
European Respiratory Review 23(133):308-319, Sep 2014..... 22

8 - Pautas para el Uso Apropiado de los Corticosteroides Inhalatorios en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Alcázar-Navarrete B, Casanova C, González-Moro J y col.
Archivos de Bronconeumología 51(4):193-198, Abr 2015..... 24

9 - Utilidad de los Nuevos Marcadores de Inflamación en el Aire Exhalado en la Predicción de las Exacerbaciones Asmáticas en los Niños
Van Vliet D, Alonso A, Dompeling E y col.
PLoS One 10(3), Mar 2015 26

Contacto directo..... 29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Medicina Respiratoria, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria	2, 4
Alergia	7, 9
Anatomía Patológica	A, 5, 7
Atención Primaria	4, 6, 8, 9
Bioquímica	2, 4, 9
Cardiología	2
Cirugía	3
Cuidados Intensivos	2
Diagnóstico por Imágenes	A, 4, 5, 7
Diagnóstico por Laboratorio	4, 7, 9
Educación Médica	4, 8
Emergentología	2, 4
Enfermería	2
Epidemiología	4, 5, 8
Farmacología	1, 4, 5, 8, 9
Geriatría	2, 4, 5, 8
Infectología	4, 5
Medicina Familiar	A, 1, 4, 6, 8
Medicina Farmacéutica	4, 8
Medicina Interna	1-6, 8
Neumonología	A, 2-9
Neurología	2
Oncología	1, 6
Pediatría	A, 9
Reumatología	5
Salud Pública	4



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco +, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largula, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.info

SIIC Brasil: Oficina Central,
Director: Dr. Nelson Bressan
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo,
Directora: Dra. Vera Koch Rua das Mangabeiras 91/81,
CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Padre
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)
Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Nuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,
Director: Dr. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrolá
Pi i Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,
Director: Dr. Juan Carlos Chachques
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/ Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionales registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siic.info



Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos

Serie

Medicina Respiratoria

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director científico

Prof. Dr. Domingo Palmero

Comité de expertos

José Antonio Caminero Luna, Andrea Marta Cianni, Federico D. Colodenco, Carlos Crisci, María Cristina Chirico, Ricardo Del Olmo, Santiago Fadul Pérez, Sara E. Fantín, Eduardo Giugno, Juan Carlos Ivancevich, Héctor Oswaldo Jave Castillo, Rafael Laniado Laborin, Jorge Fernando Maspero, Ricardo Negroni, Jorge Rodríguez De Marco, Raúl Ruvinsky, Miguel Ángel Salazar Lezama, Anahi Yáñez.

Fuentes científicas

Acta Paediatrica	Digestive and Liver Disease	Journal of the Formosan Medical Association
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)	Drugs	Association
Allergy	Drugs & Aging	Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Allergy and Asthma Proceedings	Eastern Mediterranean Health Journal	La Presse Médicale
Allergy & Clinical Immunology International (ACI International)	Environmental Health and Preventive Medicine	Lancet
American Journal of Clinical Nutrition	Epidemiology and Infection	Lancet Infectious Diseases
American Journal of Critical Care Medicine	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	Laryngoscope
American Journal of Gastroenterology	European Journal of Clinical Nutrition	Mayo Clinical Proceedings
American Journal of Medicine	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Medicina (Buenos Aires)
American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation	European Journal of Respiratory Diseases	Medicina Clínica
American Journal of Public Health	European Journal of Respiratory Medicine	Medicine et Hygiène
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	European Journal of Surgery	Neumosur
American Journal of Respiratory Medicine	European Respiratory Journal	New England Journal of Medicine (NEJM)
American Respiratory Journal	Experimental Oncology	Obstetrics & Gynecology
Anales Españoles de Pediatría	Gaceta Médica de México	Pediatric Allergy and Immunology
Annals of Allergy, Asthma and Immunology	Gastroenterology	Pediatric Infectious Disease Journal
Annals of Internal Medicine	Geriatrics	Pediatric Pulmonology
Annals of Pharmacotherapy	Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing	Pediatrics
Annals of Surgery	Heart	Pharmacotherapy
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Indian Journal of Medical Research	Postgraduate Medical Journal
Archives of Disease in Childhood	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	Postgraduate Medicine
Archives of General Psychiatry	International Journal of Clinical Practice	Prenatal Diagnosis
Archives of Internal Medicine	International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	Progress in Cardiovascular Diseases
Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery	Journal of Allergy and Clinical Immunology	Psychosomatic Medicine
Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica	Journal of Asthma	QJM: An International Journal of Medicine
Archivos de Bronconeumología	Journal of Chemotherapy	Respiratory Medicine
Arzneimittel Forschung Drug Research	Journal of Clinical Investigation	Revista Argentina de Cirugía
British Journal of Cancer	Journal of Clinical Oncology	Revista Brasileira de Medicina
British Medical Journal (BMJ)	Journal of Clinical Psychiatry	Revista de la Asociación Médica Argentina
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	Journal of Cystic Fibrosis	Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	Journal of Epidemiology and Community Health	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Cancer	Journal of Experimental Medicine	Revista Panamericana de Salud Pública
Chemotherapy	Journal of Infectious Diseases	São Paulo Medical Journal
Chest	Journal of Internal Medicine	Scand(i)Ciencia - SIIC
Chinese Medical Journal	Journal of International Medical Research	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Chinese Medical Journal (CMJ)	Journal of Laboratory and Clinical Medicine	Science & Medicine
Circulation	Journal of Pediatric Nursing	Seminars in Respiratory Infections
Clinical Drug Investigation	Journal of Pediatrics	Sleep Medicine Reviews
Clinical Experimental Immunology	Journal of Rheumatology	South American Journal of Thoracic Surgery
Clinical Therapeutics	Journal of the American Medical Association (JAMA)	Southern Medical Journal
Clinical and Experimental Allergy Clinics in Chest Medicine	Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)	Thorax
Critical Care Medicine		Thérapie
		Tohoku Journal of Experimental Medicine
		Trabajos Distinguidos Clínica Médica
		Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
		Treatments in Respiratory Medicine

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Protocolo de actuación en las enfermedades pulmonares intersticiales en el niño

Proceeding protocol for childhood interstitial lung diseases

Antonio Salcedo Posadas

Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Neumología Pediátrica, Unidad de Neumofisiología y Pruebas Anatomofuncionales/Neumología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Sophie Janet Signoret, Licenciada en Medicina y Cirugía, Especialista en Pediatría, Unidad de Neumofisiología y Pruebas Anatomofuncionales/Neumología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Carolina López Sanguos, Licenciada en Medicina y Cirugía, Especialista en Pediatría, Unidad de Neumofisiología y Pruebas Anatomofuncionales/Neumología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Juan Luis Rodríguez Cimadevilla, Licenciado en Medicina y Cirugía, Especialista en Neumología Pediátrica, Unidad de Neumofisiología y Pruebas Anatomofuncionales/Neumología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Primera edición, www.siicsalud.com: 22/4/2015

Enviar correspondencia a: Antonio Salcedo Posadas. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, C/ Dr. Castelo, 47, 28009, Madrid
Antonio.salcedo@salud.madrid.org

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Interstitial lung disease (ILD) is a heterogeneous group of rare diseases affecting lung parenchyma (alveolus, interstitium, small airways and vessels), interfering with gas exchange. These diseases, which are often fatal, continue to remain undiagnosed and under-treated because of its low incidence, wide clinical presentation and heterogeneous classification. Also they are under-treated because of the lack of specific treatments. Currently it's called diffuse infiltrative lung disease or diffuse parenchymal lung disease. In this paper we review and update the different classifications of these diseases, we analyse the situations in which we should suspect that a child is suffering from this disease, we describe the different diagnosis procedures and we describe the diverse treatment options.

Key words: interstitial lung disease, interstiopathy, diffuse lung disease, diagnosis, therapy

Resumen

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de patologías poco frecuentes que afectan al parénquima pulmonar (alvéolo, intersticio, pequeñas vías aéreas y vasos) e interfieren en el intercambio gaseoso. Estas enfermedades, a menudo mortales, siguen siendo subdiagnosticadas y subtratadas debido a su baja incidencia, su variada presentación clínica, su heterogénea clasificación y a la falta de tratamientos específicos. Actualmente se denominan enfermedades pulmonares infiltrativas difusas o enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas. En este artículo revisamos y actualizamos las diferentes clasificaciones, analizamos cuándo debemos sospechar que un niño puede padecer esta enfermedad, describimos el abordaje diagnóstico y exponemos las modalidades terapéuticas existentes.

Palabras clave: enfermedades pulmonares intersticiales, interstiopatías, neumopatías, diagnóstico, tratamiento

Cuándo sospechar una enfermedad intersticial

El grupo de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) es poco frecuente en pediatría, con una prevalencia estimada de 0.36/100 000.^{1,2} Es necesario tener una alta sospecha clínica cuando nos enfrentamos a este complejo y heterogéneo conjunto de patologías. Sus características comunes incluyen hipoxemia, patrón restrictivo en el estudio funcional respiratorio e infiltrado pulmonar difuso en la radiografía o en la tomografía computarizada (TC) de tórax.³ Ante estos hallazgos tendremos siempre que incluir en nuestro árbol diagnóstico etiológico esta serie de enfermedades.

Las EPID son más frecuentes en los varones que en las niñas, sobre todo en menores de 2 años.^{1,4} La mayoría se diagnostican en el primer año de vida. Debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas y variables, hasta el 35% de los casos se diagnostican erróneamente como asma.⁴

Habitualmente, las manifestaciones iniciales son inespecíficas e insidiosas, y pueden presentarse a cualquier

edad. La tos es un síntoma que se encuentra en un 78% de los casos y suele ser el síntoma pivote.^{1,5} Normalmente, es tos no productiva y no interrumpe el sueño.

En los lactantes, los hallazgos más frecuentes son taquipnea, tos crónica, crepitantes a la auscultación pulmonar, hipoxemia e infiltrados difusos en la radiografía o la TC de tórax.

Los niños mayores suelen presentar tos, disnea, taquipnea, tiraje, crepitantes y limitación para el ejercicio de más de tres meses de evolución.⁵

El signo respiratorio más frecuente es la polipnea, que aparece en el 76% de los casos. Se puede presentar fiebre de origen desconocido en un tercio de los pacientes. El estancamiento del peso y la altura aparece en un 37% de los casos, ascendiendo al 62% en el grupo de menores de 2 años.^{6,7}

La clínica tardía incluye cianosis, acropaquias e hipertensión pulmonar.^{3,6} La media de duración de los síntomas antes del diagnóstico es de 6.6 meses. Aunque en

Tabla 1. Clasificación de las EPID, excluyendo las formas de lactantes (modificada de referencias 4 y 12).

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el niño		
Neumonías intersticiales idiopáticas Fibrosis pulmonar idiopática Neumonía intersticial aguda Neumonía intersticial usual Neumonía intersticial no específica Bronquiolitis con enfermedad pulmonar intersticial Neumonía intersticial descamativa Neumonía organizada (criptogénica) Neumonía intersticial linfocítica Lesión alveolar difusa (neumonía intersticial alveolar)	EPID de causa conocida Asociadas con enfermedades del colágeno, vasculitis, enfermedad pulmonar vascular y linfática, enfermedades metabólicas, infecciones, síndromes aspirativos Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis) Inducidas por fármacos y radioterapia Causadas por partículas orgánicas en suspensión (alveolitis alérgicas extrínsecas) Asociadas con enfermedades hereditarias (enfermedad de Hermansky-Pudlak, etc.)	Otras formas Sarcoidosis Proteinosis alveolar Microlitiasis alveolar Linfangioleiomiomatosis Eosinofilia pulmonares Histiocitosis X Amiloidosis Hemosiderosis pulmonar Granulomatosis de células de Langerhans

el 50% de los pacientes hay una historia previa de sibilancias, sólo en un 20% pueden ser documentadas en el examen físico.

En la anamnesis es fundamental interrogar sobre infecciones respiratorias repetidas, exposición ambiental a partículas en suspensión, orgánicas o inorgánicas, y uso de fármacos con toxicidad pulmonar, así como historia familiar de enfermedades pulmonares. Una historia positiva para aspiración, artritis o hemoptisis indica una causa específica de enfermedad intersticial.

En la exploración física se evaluará la presencia de alteraciones dérmicas, signos de dificultad respiratoria, cianosis (etapas avanzadas), dedos en palillo de tambor y retraso del crecimiento. La auscultación pulmonar puede ser normal, aunque se deben buscar crepitantes, habitualmente en ambas bases; también pueden detectarse sibilancias hasta en un 20% de los casos, como ya hemos comentado. Por otra parte, se deben buscar signos extrapulmonares que puedan orientar el diagnóstico, y signos de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* en estadios avanzados.

Clasificación

La clasificación es compleja debido a su heterogeneidad, pero las clasificaciones más aceptadas son las de la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* (ERS Task Force 2004). A esta última hacemos referencia en la Tabla 1.⁴ En ella se especifican, junto con opiniones de otros autores, las enfermedades pulmonares exclusivas del niño. Esta clasificación es retomada en artículos más recientes,⁶⁻¹¹ donde se hace una distinción clara entre los niños desde los recién nacidos y hasta los 2 años, y los mayores de 2 años, esta diferenciación se justifica por la implicación etiológica según el desarrollo y la maduración pulmonar.

El reto diagnóstico está en la evaluación de las enfermedades intersticiales difusas, sobre todo del lactante y también en algunos casos de niños mayores, que no suelen estar generadas por causas perceptibles, como inmunodeficiencias, fibrosis quística, síndrome de cilios inmóviles, displasia broncopulmonar, cardiopatías, síndrome aspirativo recurrente, infecciones y neumopatías producidas por agentes externos.

A continuación, detallamos la clasificación específica para los lactantes:^{7,11}

- Taquipnea persistente del lactante / Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia
- Bronquiolitis folicular
- Glucogenosis intersticial pulmonar
- Alteraciones del desarrollo pulmonar: displasia acinar, displasia alveolar congénita, displasia alveolo-capilar con desalineamiento de las venas pulmonares.
- Anormalidades genéticas del surfactante: mutaciones del gen SPFTB - Proteinosis alveolar pulmonar (PAP); mutaciones del gen SPFTC - neumonitis crónica de la infancia

(CPI), neumonía intersticial de células descamativas (DIP) y neumonía intersticial no específica (NSIP); mutaciones ABCA3 - PAP, CPI, DIP y NSIP.

Etiología

Las EPID pueden tener múltiples causas, ya que existe una amplia variedad de factores que pueden dañar el epitelio alveolar. El 50% de los casos tiene una etiología específica, el 50% restante es idiopático.

El daño inicial puede ser inducido a través de la vía aérea o la circulación, o puede tener lugar como consecuencia de la sensibilización a diferentes sustancias o agentes que generan una cascada inflamatoria creando destrucción de la pared alveolar y afección del intersticio y del lecho vascular desencadenando en último término fibrosis pulmonar.^{3,6,8} Para simplificar la clasificación etiológica podemos dividirla en diferentes grupos, que quedan referidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación etiológica (modificada de referencias 7 y 12).

Causas infecciosas	Virus: CMV, adenovirus, otros. Neumonitis intersticial linfocítica debida a VIH. Hongos: <i>Pneumocystis jirovecii</i> . Bacterias: <i>Legionella pneumophila</i> . Otras: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .
Inhalantes ambientales	Inorgánicos: sílice, asbesto, polvo de talco, estearato de cinc. Ácidos: sulfúrico y clorhídrico. Gases: cloro, dióxido de nitrógeno, amonio. Orgánicos: neumonitis por hipersensibilidad.
Inducidas por radiación	
Inducidas por drogas	Ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, arabinósido de citosina, vinblastina, bleomicina, nitrosoureas, nitrofurantoina, penicilamina, sales de oro.
Asociadas con enfermedades sistémicas autoinmunitarias	Artritis reumatoidea juvenil, dermatomiositis y polimiositis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, síndrome de Goodpasture, Vasculitis pulmonar en: poliarteritis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis leucocitoclástica. Sarcoidosis, amiloidosis, histiocitosis X.
Otras enfermedades vasculares pulmonares	Enfermedad venooclusiva, atresia o estenosis pulmonar, malformaciones arteriovenosas difusas. Enfermedades linfáticas pulmonares. Tumores. Síndromes aspirativos.
Enfermedades digestivas	Hepatopatías (hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria). Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
Otras	Enfermedad injerto contra huésped postrasplante de médula ósea. Déficit de proteínas B y C del surfactante. Enfermedades metabólicas. Síndromes neurocutáneos (neurofibromatosis).

CMV, citomegalovirus; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Abordaje diagnóstico

Ante la complejidad de este grupo de patologías queda claro que el abordaje diagnóstico suele ser complejo e implica múltiples pruebas, tanto invasivas como no invasivas.

Pruebas no invasivas

En un estudio realizado por la ERS⁴ se comprobó que las pruebas no invasivas fueron suficientes para el diagnóstico en el 48% de los pacientes evaluados. Las pruebas no invasivas utilizadas en el diagnóstico de este tipo de pacientes quedan referidas en la Tabla 3.^{7,10}

Tabla 3. Pruebas no invasivas para el diagnóstico de EPID (modificado de referencia 7).

- Hemograma con reactantes de fase aguda. Función hepática y renal.
- Estudio de la inmunidad: VIH, inmunoglobulinas, IgE sérica-*prick test*, subpoblaciones linfocitarias B y T CD4, CD8 y CD4/CD8, estudios linfocíticos funcionales. Si se sospecha enfermedad autoinmunitaria: ANA, ENA, C3, ECA, ANCA, anticuerpos antimembrana basal.
- Inmunoprecipitinas específicas a determinados inhalantes o a excrementos de aves.
- Estudio si se sospecha infección: cultivos y pruebas de detección rápida de gérmenes en secreciones nasofaríngeas o esputo. Anticuerpos contra virus y *Mycoplasma*.
- Estudios especiales según sospecha diagnóstica (proteínas del surfactante, estudio genético-biología molecular, prueba del sudor).
- Pruebas de función pulmonar: pulsioximetría (basal, sueño, ejercicio), gasometría arterial (si precisa), espirometría, pletismografía corporal total y prueba de difusión; prueba de esfuerzo.
- Estudio cardiológico: ECG, ecocardiografía, valoración de cateterismo cardiaco.
- Estudio de imagen: radiografía simple y TCAR de tórax, tránsito esofagogástrico y estudio de deglución.
- Otros: alfa1antitripsina. Pehachimetría. Estudio de líquido pleural (linfangiectasia pulmonar).

ANA, anticuerpos antinucleares; ENA, anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles; C, complemento; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

El estudio cardiológico es fundamental, ya que las EPID pueden simular una enfermedad vascular pulmonar o una cardiopatía estructural.

En el estudio funcional respiratorio se observa un patrón restrictivo y una capacidad de difusión disminuida salvo si existe hemorragia pulmonar.²

La radiografía de tórax tiene escasa sensibilidad y especificidad; en ciertos casos puede ser normal. Para algunos autores, la tomografía computarizada (TC) de tórax es menos útil en los niños que en los adultos para el diagnóstico de EPID.⁵ Sin embargo, su realización es obligada, puesto que define la presencia, extensión y patrón de la afección pulmonar, ayuda a identificar el lugar más adecuado para la biopsia y es diagnóstica en algunos casos, como la hemosiderosis pulmonar idiopática, la histiocitosis con participación pulmonar y la microlitiasis o proteinosis alveolar; además, ayuda en la evaluación de la evolución de la enfermedad.

En el caso de los recién nacidos con enfermedad intersticial grave y rápidamente progresiva, o si existe historia familiar en niños mayores con EPID, se recomienda estudio genético en laboratorios especializados. El estudio genético, en ocasiones, evita la realización de la biopsia pulmonar.¹⁰

Pruebas invasivas

Las pruebas invasivas deben realizarse siempre que con los medios no invasivos no se llegue al diagnóstico.^{10,12,13}

Lavado broncoalveolar. Es útil para el diagnóstico de infecciones, síndromes aspirativos y otras patologías. Los estudios citológicos, además del aumento en el porcenta-

je de neutrófilos si existe infección,¹ son útiles para excluir otras causas de enfermedades pulmonares difusas como la histiocitosis, sarcoidosis, enfermedad de Niemann-Pick o síndromes hemorrágicos pulmonares. Detecta la presencia de macrófagos cargados de lípidos en los síndromes aspirativos o de material granular PAS positivo con hipocelularidad en la proteinosis alveolar (esto último obliga a descartar anomalías genéticas del surfactante).

No obstante, el diagnóstico definitivo con lavado broncoalveolar sólo se obtiene en el 17% de los casos.

Biopsia pulmonar. Constituye la prueba principal para el diagnóstico¹⁴ y debe realizarse en la mayoría de los pacientes, no debe ser retrasada a menos que el resto de las pruebas hayan proporcionado el diagnóstico.¹³ El papel de la biopsia pulmonar percutánea con TC de alta resolución (TCAR) de tórax en niños no está definido.^{3,6}

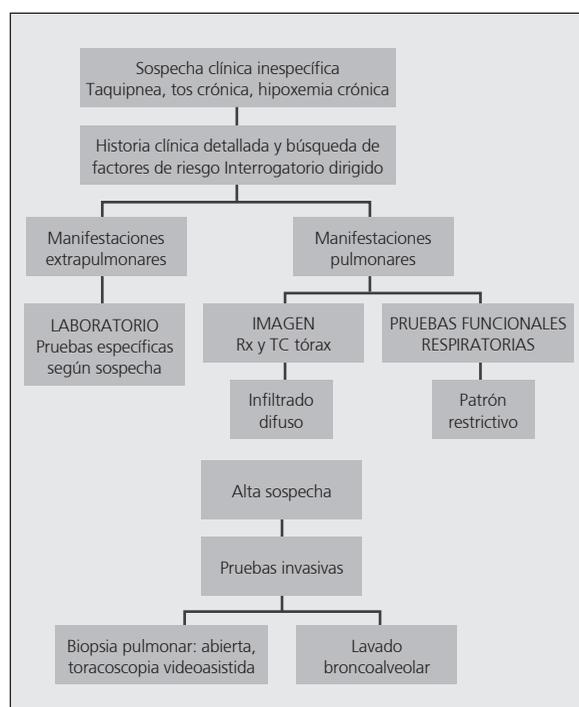
Actualmente, en los pacientes en los que con pruebas no invasivas no se llega al diagnóstico, las recomendaciones son realizar lavado broncoalveolar y biopsia abierta o guiada mediante videotoracoscopia,^{3,8} preferiblemente, esta última debe realizarse siempre que exista experiencia en dicha técnica.¹⁰

Las muestras obtenidas deben ser adecuadamente valoradas por expertos, realizando estudios histopatológicos, inmunohistoquímicos y cultivos microbiológicos; así como, en casos aún no diagnosticados, plantear la realización de inmunofluorescencia u otros estudios especiales así como microscopía electrónica.¹⁰

La biopsia estaría contraindicada si hubiera evidencia de enfermedad difusa en estadio terminal (patrón en panal de miel) sin áreas de enfermedad activa, además de las contraindicaciones habituales de toda biopsia pulmonar.^{15,16}

Lo más importante en el diagnóstico es realizarlo en forma temprana, de tal manera que se pueda evitar la progresión y el deterioro de la función pulmonar con un tratamiento precoz y agresivo.

En el Algoritmo 1 detallamos la sistemática de actuación en este tipo de pacientes.



Algoritmo 1.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial dependerá de la historia y la presentación clínica:⁷ inmunodeficiencias con infección oportunista añadida o sin ella; aspiración recurrente; edema pulmonar (sobre todo de origen cardíaco) con hipertensión pulmonar o sin ella; enfermedades vasculares pulmonares: tromboembolismo pulmonar, enfermedad pulmonar venooclusiva, hemangiomatosis capilar pulmonar; fibrosis quística; alteraciones de la motilidad ciliar; neumonitis posinfecciosa.

Complicaciones

Las complicaciones aparecen de forma más frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada, o en aquellos tratados prolongadamente con corticoides, con inmunosupresores o con ambos.⁶

Las complicaciones más frecuentes son:

- Insuficiencia respiratoria: es la causa de muerte en el 40% de los casos.

- Infecciones: las bronquiectasias, la disminución del aclaramiento mucociliar y el tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores predisponen a las infecciones respiratorias, tanto por gérmenes habituales como oportunistas. Además existe un aumento de la incidencia de tuberculosis pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática y en la silicosis.

- Hipertensión pulmonar: en las fases avanzadas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas con fibrosis, la hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale* aparecen en el 70% de los pacientes y son la causa de la muerte en el 30% de los casos.

- Tromboembolismo pulmonar: es el responsable de la muerte del 3% al 7% de los enfermos, sobre todo en la etapa adulta. Los factores predisponentes son la inactividad debida a la disnea, la insuficiencia cardíaca derecha y la presencia de cáncer de pulmón asociado en el caso del adulto.

- Neumotórax: es poco frecuente (3.6% de los casos) y se acompaña de un rápido deterioro clínico e insuficiencia respiratoria.

Tratamiento

Es importante un adecuado tratamiento de soporte que incluya la administración de oxígeno para corrección de la hipoxemia crónica, evitar el consumo de tabaco y otros irritantes, apoyo nutricional, ejercicio controlado, broncodilatadores (uso selectivo), vacunación según calendario asociando la vacuna anual de la gripe, y tratamiento intensivo de las infecciones asociadas.

Los objetivos del tratamiento consisten en evitar la exposición al agente causal, suprimir el componente inflamatorio de la enfermedad (alveolitis) y tratar las complicaciones.^{3,8,17}

Los fármacos más utilizados para controlar la inflamación y el daño posterior son los glucocorticoides y los inmunosupresores.^{3,18} Antes de iniciar un tratamiento se debe considerar la progresión de la enfermedad y la previsible evolución sin tratamiento, así como las comorbilidades, que deben ser monitorizadas estrechamente.¹⁰

Las indicaciones y la duración del tratamiento varían según el tipo de EPID.¹⁹ Los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria pueden beneficiarse de la oxigenoterapia y de los vasodilatadores pulmonares.

En la Tabla 4 se detallan los diferentes tratamientos con la definición de sus características, así como tratamientos específicos en las enfermedades tratables,¹² se hace refe-

Tabla 4. Resumen de los tratamientos de las EPID.

Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Primer escalón • Prednisona oral 1-2 mg/kg/día (4-6 semanas o hasta respuesta satisfactoria).^{1,3} Metilprednisolona IV en dosis de 10 mg/kg/día con un máximo de 1 g durante 3 días consecutivos al mes (6 ciclos).^{3,6} • Se estima que del 40% al 65% de los pacientes tendrán respuesta a la corticoterapia, con una evolución favorable.⁶ • Terapia con pulsos de esteroides, tiene menos efectos colaterales; preferida en niños con enfermedad significativa.
Hidroxicloroquina	<ul style="list-style-type: none"> • Alternativa a los esteroides, dosis recomendada de 6-10 mg/kg/día, es útil incluso en algunos casos en los que se ha demostrado resistencia a los esteroides.³
Inmunosupresores	<ul style="list-style-type: none"> • Reservar los inmunosupresores si hay fracaso terapéutico con corticoides e hidroxicloroquina, o cuando la etiología tiene origen autoinmunitario.³ • Los agentes más utilizados son ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, ciclosporina o inmunoglobulinas en altas dosis.
Trasplante pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Última opción terapéutica para las enfermedades pulmonares infiltrativas difusas que progresan a fibrosis y causan insuficiencia respiratoria. • Considerado en ocasiones como primera opción en el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales asociadas con mutaciones en las proteínas del surfactante B y ABCA.
Nuevas terapias	<ul style="list-style-type: none"> • Macrólidos, por sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores,¹ que han demostrado su beneficio en algunas enfermedades pulmonares crónicas como la fibrosis quística.³ • Etanercept (antagonista TNF-α) y antagonistas de TGF-β (pirfenidona y decorin): su uso no ha sido aclarado en la población pediátrica.³ • La tendencia en los próximos años es encontrar moléculas dirigidas a favorecer la regeneración y reparación de la superficie alveolar mediante la activación y proliferación de células progenitoras.
Tratamientos específicos	<ul style="list-style-type: none"> • Evitación de los desencadenantes en neumonitis por hipersensibilidad. • Ganciclovir durante 14-21 días en infección por CMV y VEB. • LBA terapéutico seriado y GM-CSF en la proteinosis alveolar asociada con déficit de proteína B del surfactante. • En la linfangioleiomatosis se requiere drenaje del quilotórax, alimentación con ácidos grasos de cadena media y, a veces, ciclofosfamida y etopósido. • Interferón alfa para la hemangiomatosis pulmonar.

CMV, citomegalovirus; VEB, virus Epstein-Barr; LBA, lavado broncoalveolar; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

rencia a las indicaciones del trasplante y nuevas modalidades terapéuticas.

Unos pocos casos no requieren tratamiento y revierten espontáneamente.³

Pronóstico

El pronóstico es variable, según el tipo de enfermedad, la gravedad, el estadio y la respuesta al tratamiento. Además, deben ser considerados los aspectos genéticos.

En ausencia de un patrón conocido de herencia, se considera que el riesgo de recurrencia es del 10%, y el 15% de los casos fallecen.⁶

La gravedad de la enfermedad definida por síntomas, saturación de oxígeno en ejercicio, sueño y reposo, e hipertensión pulmonar se ha demostrado útil como predictor de la probabilidad de supervivencia.⁵

La mayoría de los niños se recuperan y pueden llevar una vida normal; sólo unos pocos tienen secuelas, como

limitación para el ejercicio o necesidad de oxigenoterapia durante largo tiempo.¹⁸

Es de resaltar que el consenso ATS/ERS considera que un aumento de la presión arterial de oxígeno mayor de 4 mm Hg en las pruebas de esfuerzo es indicativo de mejora, y que un aumento del gradiente (A-a) O₂ de 4 mm Hg es indicativo de empeoramiento.

Seguimiento

La ERS y ATS recomiendan^{4,19} realizar una revisión trimestral que incluya control clínico, radiografía de tórax y exploración funcional respiratoria (espirometría forzada, volúmenes pulmonares, prueba de difusión y gasometría arterial en reposo) y un control anual con la realización de una TCAR de tórax y pruebas de esfuerzo, en lo posible.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siic.com

Lista de abreviaturas y siglas

EPID, enfermedades pulmonares intersticiales difusas; TC, tomografía computarizada; ATS-ERS, *American Thoracic Society-European Respiratory Society*; PAP, proteinosis alveolar pulmonar; CPI, neumonitis crónica de la infancia; DIP, neumonía intersticial de células descamativas; NSIP, neumonía intersticial no específica; TCAR, TC de alta resolución.

Autoevaluación del artículo

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas son poco frecuentes en pediatría. Es necesaria una alta sospecha clínica ante este complejo y heterogéneo conjunto de afecciones. Sus características comunes incluyen hipoxemia, patrón restrictivo en el estudio funcional respiratorio e infiltrado pulmonar difuso en la radiografía o tomografía de tórax.

¿Cuál es el síntoma cardinal de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas en pediatría?

A, La fiebre; B, La hiporexia; C, La tos; D, La hemoptisis; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siic.com/dato/evaluaciones.php/133328

Cómo citar este artículo

Salcedo Posadas A, Signoret SJ, López Sanguos C, Rodríguez Cimadevilla JL. Protocolo de actuación en las enfermedades pulmonares intersticiales en el niño. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 3(3):4-8, Sep 2015.

How to cite this article

Salcedo Posadas A, Signoret SJ, López Sanguos C, Rodríguez Cimadevilla JL. Proceeding protocol for childhood interstitial lung diseases. *Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria* 3(3):4-8, Sep 2015.

Bibliografía

- Bush A. Paediatric interstitial lung disease: not just kid's stuff. *Eur Respir J* 24:521-3, 2004.
- Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatric Pulmonol* 38:369-78, 2004.
- Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis* 5:22, 2010.
- Clement A, and committee members. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 24:686-97, 2004.
- Barbato A, Panizzolo C. Chronic interstitial lung disease in children. *Paediatric Respir Rev* 1:172-8, 2000.
- Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J* 31:658-66, 2008.
- Cruzado V, Tolín M, Berroya A, Navarro N, Rodríguez-Cimadevilla J, Salcedo A. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el paciente pediátrico. *Rev Esp Pediatr* 64:419-25, 2008.
- Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung diseases in children. *J Bras Pneumol* 35:792-803, 2009.
- Deterding RR, Fan LL, Morton R, Hay TC, Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI)- a new entity. *Pediatric Pulmonol* 23:72-3, 2001.
- Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Nogue LM, Redding GJ; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 188:376-94, 2013.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, Brody AS, Nogue LM, Trapnell BC, Langston C, et al.; Pathology Cooperative Group; ChILD Research Co-operative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 176:1120-1128, 2007.
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 39:580-600, 2003.
- Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, McDonald E. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 70:1647-50, 2000.
- Hilman BC, Amaro-Galvez R. Diagnosis of interstitial lung disease in children. *Paediatr Respir Rev* 5:101-7, 2004.
- Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 127:1600-5, 2005.
- Lee YC, Wu CT, Hsu HH, Huang PM, Chang YL. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:984-90, 2005.
- Dinwiddie R. Treatment of interstitial lung disease in children. *Paediatr Respir Rev* 5:108-15, 2004.
- Bush A. Pediatric interstitial lung disease. *Breathe* 2:17-29, 2005.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society, Joint Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277-304, 2002.

Curriculum Vitae abreviado del autor



Antonio Salcedo Posadas. Doctor en Medicina y Cirugía (1980). Especialista en Pediatría (1984). Neumología Pediátrica (1996). Jefe Unidad Pruebas Funcionales/Sección Neumología Pediátrica; Hospital Gregorio Marañón, Madrid. Profesor Asociado Pediatría Universidad Complutense de Madrid; España. Fellow Hospital for Sick Children, Toronto (1993) y Royal Brompton Hospital, Londres (1995). Ponencias pregrado (51) y posgrado (69). Ponencias congresos internacionales (5), nacionales (18). Publicaciones internacionales (14), nacionales (80). Capítulos libros (41). Comunicaciones a congresos internacionales (9), nacionales (126). Editor libros (3). Director cursos en universidades Autónoma y Complutense de Madrid y Fundación Lain Entralgo, Madrid (16). Secretario General Sociedad Española de Fibrosis Quística (2001-2005), Vicepresidente de la Sociedad Española de Fibrosis Quística (2011-...).

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Medicina Respiratoria



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3 (2015) 10-20

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Mejora en los Resultados en Cáncer de Pulmón mediante Terapias Dirigidas. Actualización para Médicos de Familia

Rolfo C, Passiglia F, Pauwels P y colaboradores

Antwerp University Hospital, Edegem, Bélgica

[Improvement in Lung Cancer Outcomes with Targeted Therapies and Update for Family Physicians]

Journal of the American Board of Family Medicine 28(1): 124-133, 2015

La aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR, gefitinib, erlotinib y afatinib, y de los inhibidores de ALK, crizotinib y ceritinib, representa la innovación más importante para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en la última década. El uso de los nuevos fármacos mejora significativamente la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, con menor toxicidad que la de la quimioterapia.

En los últimos años ha habido grandes avances en la lucha contra el cáncer debido a la aparición de nuevas terapias dirigidas hacia mutaciones específicas relacionadas con la proliferación y la supervivencia de células tumorales de distinto tipo. El cáncer de pulmón es todavía una de las principales causas de mortalidad por cáncer en muchos países y se estima que, en los Estados Unidos, ocasiona más de 150 000 muertes por año. Si bien su aparición es más frecuente en las personas de 50 a 70 años, el riesgo es mayor después de esa edad. En los últimos años, su incidencia ha disminuido en varios países debido a la reducción de las tasas de tabaquismo, pero en las mujeres aumentó con rapidez.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) fue clasificado como de tipo adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y otros tipos no especificados, categorías que representan el 55%, el 35% y el 10% de los casos, respectivamente. A principios de la década de 1990, el tratamiento de los enfermos con cáncer de pulmón era escaso y la mediana de la supervivencia era de 2 a 4 meses. La incorporación de combinaciones de fármacos con derivados del platino y compuestos de tercera generación, como la gemcitabina, la vinorelbina y el docetaxel, se asoció con una supervivencia significativamente mayor (de hasta 10 a 11 meses) y aún se considera la terapia de elección. Con posterioridad, se comenzaron a utilizar citotóxicos nuevos, más específicos, como el pemetrexed, de mayor eficacia, en especial contra el carcinoma de células no escamosas. La adición de este fármaco se asoció con una mejoría en la supervivencia de 12 a 13 meses, e incluso de 14 meses cuando se realizaba tratamiento

de mantenimiento. El hallazgo de alteraciones claves en los oncogenes generó perfiles moleculares de clasificación que son fundamentales para la selección de los pacientes que recibirán estos fármacos nuevos. Por ejemplo, el descubrimiento de mutaciones específicas en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) y de mutaciones en el gen *ALK* en algunos pacientes con CPCNP se tradujo en el diseño de erlotinib, gefitinib y afatinib, inhibidores de la tirosina quinasa de este receptor, y de crizotinib y ceritinib, inhibidores de *ALK*, los únicos fármacos aprobados para la terapia dirigida del CPCNP.

El inicio de las terapias dirigidas se relacionó con la aparición de nuevos tipos de toxicidad, por lo que la colaboración de los médicos de familia es importante en todas las etapas del tratamiento, puesto que conocen al paciente y su familia, y pueden detectar y tratar los efectos adversos, ofrecer apoyo emocional, identificar y manejar las necesidades que repercuten en la calidad de vida, además de mediar entre el oncólogo y el enfermo.

Vía del EGFR y sus inhibidores

Se estima que del 40% al 60% de los individuos asiáticos, del 15% al 20% de los caucásicos y el 30% de los latinoamericanos con CPCNP portan mutaciones que activan el EGFR, las cuales son predictoras importantes de la sensibilidad y eficacia de los inhibidores de la tirosina quinasa de este receptor. Las deleciones en el exón 19 y una mutación puntual en el exón 21 representan el 90% de las mutaciones en el gen del EGFR. Hay pruebas de que su presencia se asocia con mayor actividad del receptor, proliferación y supervivencia de las células tumorales, con mayor angiogénesis, invasión tumoral y potencial metastásico.

Los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR son los principales fármacos utilizados para la terapia dirigida del CPCNP, puesto que su uso se asoció con una mejoría en la supervivencia y la calidad de vida de los enfermos con estos tumores y con mutaciones que activan el EGFR. El gefitinib y el erlotinib se recomiendan como primera línea de tratamiento de los pacientes con estas mutaciones; el segundo está aprobado, además, como tratamiento de segunda o tercera línea en individuos en quienes se desconoce si tienen mutaciones en el EGFR. Ambos fármacos se administran por vía oral y se recomienda ingerir los comprimidos una hora antes o 2 horas después del almuerzo; los pacientes tratados con erlotinib deben evitar consumir jugo de pomelo, deben reducir o abandonar el tabaquismo y evitar tomar inhibidores de la bomba de protones 4 horas antes o 2 horas después

de la dosis. Recientemente, se aprobó el afatinib, otro fármaco de este grupo, como tratamiento de primera línea del CPCNP en pacientes con mutaciones en este receptor.

En varios ensayos clínicos en los que se comparó el uso de inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR con la quimioterapia estándar con platino en pacientes con CPCNP y mutaciones en EGFR se observó la superioridad del tratamiento dirigido, puesto que se asoció con una mejoría significativa de la supervivencia de hasta 24 a 30 meses. Los pacientes con mayor probabilidad de portar este tipo de mutaciones son mujeres, no tabaquistas, de origen asiático y tienen especialmente tumores de tipo adenocarcinoma. La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica recomienda la pesquisa de estas mutaciones en individuos con cáncer de pulmón avanzado para realizar tratamientos personalizados. Si bien suele haber una respuesta inicial adecuada al tratamiento con gefitinib o erlotinib, luego aparece una resistencia al fármaco y la enfermedad progresa nuevamente tras 10 a 12 meses de terapia, momento en que se interrumpe y se inicia quimioterapia basada en derivados del platino. Recientemente se identificó la mutación *T790M* en el gen del EGFR como una causa importante de resistencia adquirida en el 50% de los pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa. Debido a este hallazgo, se diseñaron inhibidores irreversibles del EGFR dirigidos específicamente contra esta mutación. En algunos estudios se están investigando nuevos mecanismos de resistencia y posibles enfoques terapéuticos para su abordaje.

Translocación de ALK y sus inhibidores

En 2007 se descubrió que la fusión de los genes *EML4* y *ALK*, como consecuencia de una translocación cromosómica, se asociaba con CPCNP, por la activación independiente del ligando del receptor ALK, responsable de la proliferación y supervivencia tumoral. Este tipo de translocación, que se observa en el 3% al 7% de los pacientes con CPCNP, es más frecuente en los individuos de Asia Oriental y en aquellos con adenocarcinoma, no tabaquistas, mujeres y jóvenes. Sin embargo, también se ha informado esta anomalía en pacientes con carcinomas escamosos o adenoescamosos y en tabaquistas, si bien con una tasa más baja. La presencia de esta alteración en ALK se asocia con peor supervivencia, y mayor riesgo de metástasis cerebrales y hepáticas, además de resistencia al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR, aunque la sensibilidad al pemetrexed parece ser mayor. El diagnóstico se realiza mediante hibridación por fluorescencia *in situ*.

El crizotinib es el primer y único inhibidor aprobado para el tratamiento del CPCNP con mutaciones en ALK. En estudios en fase I y II se demostró que la tasa de respuesta al fármaco es alta, con mejor supervivencia sin progresión de la enfermedad. Estos hallazgos se confirmaron en un estudio en fase III, en el que, además, se observó mejor calidad de vida en los individuos tratados. Actualmente el fármaco

está indicado para el tratamiento del CPCNP con esta anomalía en ALK en pacientes en quienes la enfermedad haya progresado tras la quimioterapia, pero hay pruebas de que su uso como primera línea de tratamiento se asocia con un beneficio significativo sobre la supervivencia en algunos casos. Después de un período variable aparece resistencia al crizotinib, posiblemente por mutaciones nuevas en el sitio de acción del fármaco o bien por amplificación del gen fusionado, aunque también podría haber alteraciones secundarias en EGFR, *Kit* o *KRAS*. El ceretinib está aprobado para el tratamiento de los pacientes con resistencia o intolerancia al crizotinib.

Enfoque de la toxicidad

El perfil de tolerabilidad de los inhibidores de la tirosina quinasa es bueno, puesto que la incidencia de efectos adversos, como mielosupresión, náuseas, vómitos, fatiga y neurotoxicidad, es significativamente menor que la de la quimioterapia. El silenciamiento de la vía de EGFR en células sanas se asocia con efectos adversos nuevos, como erupción cutánea, diarrea e hipertransaminasemia transitoria, con baja frecuencia de efectos adversos graves. Más del 80% de los pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa informan toxicidad cutánea, lo que genera incomodidad física y emocional, y afecta la calidad de vida, si bien menos del 20% de los casos son graves. Esto provoca una reducción de las dosis en el 60% de los casos e, incluso, el abandono del tratamiento en el 32% de los pacientes, lo que afecta los resultados clínicos. Los médicos de familia deben controlar el abordaje temprano y eficaz de estos efectos adversos. Las erupciones cutáneas, generalmente pápulas eritematosas que producen pústulas y se infectan, son más frecuentes en zonas seboreicas, como la región medifacial y el tronco. Cuando la toxicidad es baja, el tratamiento se basa en la aplicación local de antibióticos, mientras que si es moderada a grave se recomienda agregar terapia sistémica con tetraciclinas y corticosteroides por vía oral; en las toxicidades de alto grado o si no hay respuesta, se puede considerar la internación del paciente, además del tratamiento sistémico con corticosteroides intravenosos, antibióticos e hidratación. El perfil de toxicidad parece ser mayor para el afatinib que para el erlotinib o el gefitinib. Según algunos informes, la supervivencia es mejor en los individuos con reacciones cutáneas, en comparación con quienes no sufren este efecto adverso.

El tratamiento con crizotinib también se asoció con menos efectos adversos, y mejores resultados y calidad de vida en comparación con la quimioterapia. Los principales efectos fueron alteraciones visuales (fotopsia, visión borrosa, fotofobia y diplopía) y trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento), casi siempre leves y que se redujeron durante el tratamiento. Se sugiere controlar las enzimas hepáticas cada 2 semanas. Se estima que el 69% de los pacientes sufren al menos un episodio de bradicardia y, en ocasiones, se observa edema periférico, que puede tratarse médicamente.

Conclusiones

La aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR, gefitinib, erlotinib y afatinib, y de los inhibidores de ALK, crizotinib y ceritinib, representa la innovación más importante para el tratamiento del CPCNP en la última década. El uso de estos nuevos fármacos mejora significativamente la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, con menor toxicidad que la de la quimioterapia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resic.php/145380

2 - Luces y Sombras de la Ventilación Mecánica no Invasiva para las Exacerbaciones Agudas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

López-Campos J, Jara-Palomares L, Barreiro E y colaboradores

Universidad de Sevilla, Sevilla, España

[Lights and Shadows of Non-Invasive Mechanical Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbations]

Annals of Thoracic Medicine 10(2):87-93, Abr 2015

En la actualidad, la ventilación mecánica no invasiva tiene un papel terapéutico decisivo en los pacientes con exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, la implementación de esta forma de terapia todavía es subóptima por diversos factores.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un problema muy importante en términos clínicos y de salud pública. Si bien se han producido avances relevantes en el conocimiento de la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad, ciertos aspectos aún merecen atención especial. Entre ellos se destaca la posibilidad del subdiagnóstico, especialmente entre las mujeres, la variabilidad en la percepción de los síntomas, la existencia de diferentes guías y abordajes, la influencia del tabaquismo y de otros factores de riesgo y el papel de las enfermedades concomitantes. Asimismo, la eficacia y aplicabilidad del tratamiento con ventilación mecánica no invasiva (VMNI), en el contexto de las exacerbaciones agudas, han motivado sustancial interés en los últimos años. Aunque los resultados de numerosos trabajos justifican ampliamente la utilización de VMNI en los enfermos con exacerbaciones agudas de la EPOC, los estudios más recientes indican que esta modalidad de terapia sigue siendo subutilizada.

En la presente revisión se actualiza la información relacionada con el uso de la VMNI en las exacerbaciones agudas de la EPOC, con la finalidad de identificar aquellas áreas que aún merecen ser modificadas y mejoradas.

VMNI para el tratamiento de la EPOC en el ámbito de la atención aguda

Si bien la VMNI se utiliza desde hace más de 100 años, recién en 1987 se introdujeron las técnicas de uso modernas. La VMNI consiste en la ventilación asistida sin necesidad de intubación endotraqueal. La VMNI con aplicación de presión negativa extratorácica se utilizó ampliamente durante la epidemia de poliomielitis en la década de 1950. Aunque exitosa, esta modalidad de VMNI es compleja y no está exenta de efectos adversos; además, su aplicación requiere personal altamente especializado. Hacia fines de la década de 1980 se introdujo la VMNI con presión positiva, por medio de máscara nasal, para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en los pacientes con enfermedades neuromusculares avanzadas, afecciones respiratorias restrictivas o apnea del sueño. En la actualidad, la VMNI se considera el tratamiento de primera línea en los enfermos con insuficiencia respiratoria aguda.

La VMNI se incorporó al ámbito de la asistencia de urgencia en la década de 1990; los trabajos demostraron categóricamente la eficacia de esta forma de terapia en los enfermos con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica. El principal estudio al respecto fue el realizado por Plant y colaboradores, con 236 enfermos, en el cual se demostró categóricamente la utilidad de la VMNI para el tratamiento de los enfermos con EPOC con acidosis leve a moderada. La aplicación de VMNI, en el ámbito de la atención de urgencia, se asoció con mejoría rápida de las variables fisiológicas, redujo la necesidad de ventilación mecánica invasiva y disminuyó los índices de mortalidad. En el estudio también se demostró la relación favorable de la VMNI, en términos de costos y eficacia. Los beneficios se confirmaron en trabajos posteriores, en pacientes con EPOC tratados en unidades de cuidados intensivos (UCI), como también en la sala de guardia para la asistencia de pacientes con trastornos respiratorios (SGR). Sin embargo, los efectos sobre la mortalidad fueron muy variables. La VMNI también se asocia con otros efectos favorables; por ejemplo mejora las atelectasias obstructivas. Incluso así, la aplicabilidad de esta modalidad de tratamiento en los enfermos con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda enfrenta numerosos desafíos.

Implementación de la VMNI

La utilización y la implementación de la VMNI en los pacientes con EPOC son subóptimas. En un estudio del Reino Unido se demostró que la VMNI sólo se aplica en pacientes con EPOC grave, internados. Por otra parte, en una investigación europea realizada en 13 países, sólo el 51% de los enfermos aptos para ser tratados con VMNI, sobre la base de los valores de gases en sangre (acidosis moderada a grave e hipercapnia), recibieron esta forma de terapia; además, en el 28.6% de los pacientes tratados no se lograron los criterios deseados, en términos de los gases en sangre. En ese mismo estudio se comprobó que el 89.6% de los centros aplicaba VMNI durante la internación,

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

pero con porcentajes sumamente variables, de 60% a 100%, según el país y la complejidad del hospital (84.2%, 87.5% y 97.1% en los centros de baja complejidad, complejidad intermedia y alta complejidad, respectivamente). El 32.5% de los centros no disponía de los recursos necesarios para utilizar VMNI en todos los pacientes candidatos para esta forma de tratamiento, independientemente de la complejidad de la institución. Sin duda, éste es uno de los aspectos que deberán ser mejorados en el futuro cercano.

Localización óptima para la implementación de la VMNI

Los pacientes que requieren VMNI están gravemente enfermos; la progresión de las anormalidades en el intercambio de gases y las condiciones clínicas asumen un papel fundamental en las primeras horas de tratamiento, para garantizar la mejor evolución, luego del episodio agudo. La aplicación de VMNI no es sencilla, a pesar de la disponibilidad de equipos avanzados. Su implementación sólo es posible cuando se dispone de personal altamente especializado, con amplio conocimiento de la fisiología respiratoria y de los dispositivos. De hecho, se ha visto que la aplicación incorrecta de la VMNI incrementa la mortalidad. Sin embargo, también se comprobó que la VMNI puede ser utilizada en las SGR, cuando se cumplen ciertos requisitos, y que, en este contexto, el tratamiento puede evitar la intubación, sobre todo en los enfermos clínicamente estables.

Aunque la aplicación de VMNI en UCI es, sin duda, más sencilla, este tipo de asistencia implica aumentos importantes de los costos para los sistemas de salud; la internación en UCI, por su parte, no es necesaria en un amplio porcentaje de pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC. Por lo tanto, los lugares "intermedios", entre las SGR y las UCI, podrían ser especialmente aptos para el tratamiento de enfermos no tan graves. Además del ahorro económico, la internación en estas unidades "intermedias" se asocia con un mayor bienestar para los pacientes. Según un estudio, el 49.3% de los hospitales de Europa cuenta con este tipo de unidades, aunque la disponibilidad varía considerablemente de un país a otro.

Factores predictivos del éxito de la terapia con VMNI

Si bien la VMNI se considera, en la actualidad, la modalidad terapéutica de primera línea para los pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC, no todos los enfermos responden favorablemente. En este escenario, la identificación temprana de los enfermos con probabilidades altas de responder satisfactoriamente o de requerir intubación endotraqueal sería sumamente útil. Según las pautas de la *British Thoracic Society*, el fracaso terapéutico se define en los pacientes con deterioro clínico, en los enfermos con falta de mejoría o con agravamiento de los gases en sangre, en los sujetos que presentan nuevos síntomas o complicaciones que motivan la

intubación endotraqueal o la internación en UCI y en los enfermos con alteraciones de la conciencia. Los fracasos terapéuticos pueden ser tempranos (entre 1 y 48 horas después del inicio de la VMNI) o tardíos (después de las 48 horas, con respuesta exitosa inicial). Según los hallazgos de diversos estudios, los factores asociados con el fracaso de la VMNI son la desnutrición, los trastornos de la conciencia, el mal estado general, el pH bajo y la presión parcial alta de dióxido de carbono. Asimismo, en un estudio, la respuesta inicial al tratamiento con VMNI fue un factor predictivo importante del éxito de la terapia. De hecho, es esperable que los pacientes respondan favorablemente, unas pocas horas luego del inicio de la VMNI. En los enfermos con fracaso terapéutico debe plantearse rápidamente la necesidad de intubación.

La VMNI merece algunas consideraciones particulares en los sujetos de edad avanzada. Sin embargo, se ha visto que la VMNI es una buena alternativa terapéutica para los pacientes con acidosis respiratoria. En un estudio realizado en España, la evolución de los enfermos seniles fue similar a la de los pacientes de menos edad, en términos de la mortalidad intrahospitalaria. No obstante, las reinternaciones en el transcurso de los seis a doce meses fueron más frecuentes en el primer grupo. La información en conjunto sugiere que los pacientes de edad avanzada con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica pueden ser exitosamente tratados con VMNI.

Otras indicaciones de la VMNI

La VMNI también es útil para el tratamiento de los enfermos con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica, edema pulmonar cardiogénico, daño pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía extrahospitalaria y fracaso de la extubación. Asimismo, recientemente se sugirió la aplicabilidad de la VMNI en los enfermos sometidos a procedimientos invasivos, por ejemplo broncoscopia (especialmente en los enfermos con riesgo alto de requerir intubación endotraqueal), ecocardiografía transesofágica e intervenciones cardiológicas y pulmonares. En estos escenarios, la VMNI reduce la necesidad de sedación profunda y de anestesia general. La VMNI también puede ser útil en el período posquirúrgico; sin embargo, no representa una alternativa a la intubación endotraqueal en los pacientes con infecciones respiratorias graves, con riesgo alto de progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda. Por último, la VMNI se utiliza cada vez con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedades terminales, con el objetivo de aliviar la disnea.

Conclusiones

El tratamiento con VMNI en el ámbito agudo asume un papel decisivo en los enfermos con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnica. Asimismo, la VMNI es útil en otras situaciones clínicas. Sin embargo, su uso aún no es óptimo, por diversos factores.

3 - Reducción del Volumen por Endoscopia en la EPOC. Revisión Crítica

Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F

University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Alemania

[Endoscopic Volume Reduction in COPD- A Critical Review]

Deutsches Ärzteblatt International 111(49):827-833, Dic 2014

La implantación de válvulas es el único método reversible de reducción del volumen pulmonar por endoscopia, y es un procedimiento eficaz para tratar pacientes con enfisema pulmonar avanzado y heterogéneo con poca ventilación colateral, especialmente cuando se ocluye el lóbulo completamente. Otros métodos de reducción del volumen son la implantación de espirales y la ablación térmica por vapor vía broncoscópica.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un cuadro frecuente que se caracteriza por su alta prevalencia y morbimortalidad, y se estima que en su forma moderada a grave afecta a 65 millones de personas a nivel mundial. Tres millones de individuos fallecieron por esta causa en 2005, y se cree que para el año 2020 será la tercera causa más frecuente de muerte. La calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad se ve afectada por la disnea en ejercicio, asociada con la contracción bronquial irreversible y la hiperinsuflación pulmonar dinámica; los objetivos del tratamiento suelen ser la reducción de la progresión de la enfermedad y de la mortalidad, además de la mejoría de los síntomas y la calidad de vida.

El tratamiento de la EPOC se basa en el abandono del tabaquismo, la vacunación contra la influenza y el neumococo y la mejoría del estado físico. La farmacoterapia incluye el uso de anticolinérgicos inhalatorios y simpaticomiméticos beta 2. En pacientes con enfermedad avanzada y exacerbaciones frecuentes, se agrega en ocasiones glucocorticoides inhalatorios e inhibidores de la fosfodiesterasa. La oxigenoterapia a largo plazo está indicada en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica. La cirugía de reducción del volumen pulmonar se implementó en 1954 y se tiene en cuenta cuando existe enfisema pulmonar avanzado. En sus inicios no era un procedimiento utilizado frecuentemente, puesto que se asociaba con alta mortalidad perioperatoria; sin embargo, en la década de 1990 fue redescubierto y se demostró que la resección quirúrgica de las áreas hiperinsufladas del pulmón mejoraba la mecánica respiratoria. En un estudio de 2003 se verificó que esta cirugía se vinculaba con una mejoría significativa de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio de los pacientes con enfisema, especialmente si éste se ubicaba en el lóbulo superior. No obstante, la tasa de mortalidad posquirúrgica era del 7.9% a los 90 días, por lo que se diseñaron procedimientos mínimamente invasivos para reducir el volumen pulmonar con el fin de disminuir la morbimortalidad.

Resección pulmonar por endoscopia

En los últimos años se han creado varias técnicas endoscópicas para la reducción del volumen pulmonar.

Estos métodos se utilizan en pacientes con enfisema pulmonar avanzado y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) < 45% de lo normal y volumen residual > 200% del normal. En Alemania, el 0.8% de los individuos con EPOC se encuentra en etapa III o IV y se recomienda considerar la cirugía endoscópica en todos aquellos en quienes se hayan agotado todas las medidas conservadoras, en presencia de enfisema considerable. Se cree que incluso los pacientes en lista de espera para trasplante de pulmón podrían beneficiarse con este procedimiento. Existen tres técnicas principales para la reducción del volumen pulmonar por endoscopia: la implantación de válvulas, la colocación de espirales y la ablación térmica por vapor vía broncoscópica.

La implantación de válvulas fue creada en 2003, y consiste en el bloqueo de la vía aérea por inserción de válvulas de una vía en los lóbulos pulmonares más gravemente afectados por el enfisema. Estos dispositivos evitan la inspiración pero permiten que el aire salga durante la espiración, por lo que el volumen del lóbulo se reduce. Cuando existe atelectasia lobar completa, el efecto se maximiza; este método busca reducir la hiperinsuflación pulmonar, mejorar la movilidad diafragmática y, por lo tanto, favorecer la mecánica respiratoria. Las válvulas son implantadas mediante un catéter insertado con un broncoscopio flexible, y pueden ser extraídas incluso después de mucho tiempo de haber sido implantadas. En un estudio de 2010 se ocluyeron completamente lóbulos pulmonares de 214 pacientes, mientras que 101 individuos sólo recibieron medicación. Tras seis meses se observó una mejoría del 4.3% en el VEF₁ y del 2.5% en la distancia cubierta en la prueba de caminata de seis minutos en los primeros, en comparación con el deterioro en estos parámetros en el segundo grupo. Los pacientes que más se beneficiaron clínicamente (en el 42.6% se observó una mejoría > 15% en el VEF₁, mientras que en el 20.6% hubo más del 15% de mejoría en la prueba de la caminata de seis minutos) con este procedimiento fueron aquellos en quienes las cisuras interlobares estaban completas. Otros factores que afectaron el beneficio del procedimiento fueron la distribución heterogénea del enfisema y la oclusión correcta del bronquio. En individuos con cisuras interlobares completas y oclusión lobar completa, la tasa de reducción del volumen del lóbulo tratado fue del 80%. Se observó que el 32% de los pacientes presentaba cisuras completas y una reducción del lóbulo tratado > 50%, en comparación con el 4% de los sujetos con fisura incompleta. Además, el menor volumen del lóbulo tratado se correlacionó en forma positiva por la función pulmonar, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y el índice BODE (que evalúa índice de masa corporal, obstrucción de la vía aérea, disnea y capacidad de ejercicio en presencia de EPOC).

La demostración radiológica de cisuras ininterrumpidas > 90% en al menos un plano de tomografía de alta resolución parece ser un marcador sustituto adecuado de falta de ventilación colateral o ventilación colateral mínima. Por otro lado, la presencia

de puentes de parénquima que conectan los lóbulos por el 10% o más de la cisura indicaría un alto grado de ventilación colateral, con aireación retrógrada del lóbulo ocluido, lo que anula el efecto de la válvula. La cisura interlobar del pulmón izquierdo es completa en la mitad de los casos, pero en el derecho suelen ser incompletas; el análisis de las cisuras suele requerir experiencia en radiología, o incluso programas informáticos específicos. Las pruebas pulmonares con catéteres permiten la cuantificación invasiva de la ventilación colateral; el lóbulo a tratar es ocluido por broncoscopia mediante un catéter con balón y se mide el flujo y la presión respiratoria. Las reducciones en el flujo indican ventilación colateral mínima, mientras que la falta de cambios en éste sugiere ventilación colateral alta. En un estudio se observó que la reducción de volumen del lóbulo pulmonar tratado podía ser predicha correctamente en el 75% de los pacientes tratados con inserción de válvulas, en quienes se realizaban pruebas broncoscópicas de la ventilación colateral. En un análisis retrospectivo se halló que esta prueba mediante catéteres era similar al análisis de las cisuras en cuanto a su poder de predicción de este fenómeno. En estudios en los que había oclusión bilateral incompleta de lóbulos pulmonares con válvulas se detectó mejoría sobre la calidad de vida y el desplazamiento de volúmenes hacia los lóbulos no tratados, sin una diferencia significativa en los parámetros de función pulmonar y tolerancia al ejercicio. Se observó una similitud entre los resultados de la oclusión incompleta de dos lóbulos pulmonares y la oclusión completa de un lóbulo, con diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.05$) en cuanto a los parámetros de función pulmonar (267 ml adicionales de VEF_1 y reducción de 546 ml de volumen residual), la prueba de tolerancia al ejercicio (48 minutos adicionales) y la calidad de vida, en favor de la oclusión unilateral completa.

En cuanto a las posibles complicaciones del procedimiento, el 0.9% de los individuos tratados en un estudio fallecieron dentro de los 90 días posteriores, en comparación con cero muertes en el grupo control. Sin embargo, tras un año de la intervención, la tasa de mortalidad fue similar: 3.7% y 3.5%, respectivamente. Algunas complicaciones de la cirugía endoscópica fueron exacerbaciones de la EPOC (9.3%), hemoptisis leve (6.1%), desplazamiento de las válvulas (4.7%) y neumotórax (4.2%). La incidencia de neumotórax luego del procedimiento parece ser mayor que en ese estudio, e incluso del 23% en investigaciones posteriores, probablemente por una mejor selección de pacientes (la ventilación colateral baja se asocia con mejores tasas de éxito pero mayor riesgo de neumotórax). En individuos con neumotórax, luego de la implantación de las válvulas se suele observar mayor reducción (hasta 65%) del volumen del lóbulo pulmonar tratado, pero esta complicación se vincula con el requerimiento de colocación de drenajes torácicos, con mayor duración de la internación y generalmente mayor número de procedimientos, como broncoscopias o toracoscopias. Los neumotórax a tensión, además, pueden comprometer la vida del paciente, por lo que

aquellos sometidos a este procedimiento deberían ser monitorizados en el hospital durante 48 a 72 horas, luego de la colocación de las válvulas.

La implantación de espirales para la reducción del volumen pulmonar es un procedimiento no oclusivo en el que se insertan hasta 10 espirales en los lóbulos pulmonares enfisematosos para reducir el volumen pulmonar mediante la torsión de los bronquios. Se cree que este procedimiento mejora las fuerzas elásticas; los factores asociados con el éxito de esta técnica son la falta de destrucción del enfisema bulloso y la presencia de volumen residual $> 225\%$ del normal. La implantación de espirales requiere un sistema especial de catéteres y se colocan con guía radiológica, tras lo cual toman su forma de espiral. En dos investigaciones se confirmó la seguridad y viabilidad de este procedimiento y se observó que era eficaz en 37 pacientes con enfisema heterogéneo avanzado. En uno de estos estudios, dos individuos fueron tratados unilateralmente y 21, bilateralmente, y fueron comparados con 23 sujetos sometidos a terapia farmacológica únicamente. Se detectó que, luego de tres meses, había diferencias significativas en cuanto a la función pulmonar (VEF_1 y volumen residual), la prueba de caminata de 6 minutos y la calidad de vida en favor del grupo de tratados con espirales. Algunas de las complicaciones de la técnica fueron exacerbaciones de EPOC, infecciones pulmonares y neumotórax, pero no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la tasa de complicaciones graves. Una ventaja de la colocación de espirales es que no depende de la ventilación colateral, pero el procedimiento no es completamente reversible.

La ablación térmica por vapor vía broncoscópica induce reacciones inflamatorias en el parénquima pulmonar dañado por instilación de vapor de agua. Tras 8 a 12 semanas del procedimiento, la reacción inflamatoria local genera fibrosis y formación de cicatrices, con reducción del volumen pulmonar. Esta técnica es irreversible, sólo se lleva a cabo en individuos con enfisema pulmonar, especialmente del lóbulo superior, y es independiente de la presencia de ventilación colateral. El vapor de agua es calentado hasta 75°C y se instila mediante un catéter con balón especial que ocluye la porción del pulmón a la que se dirige. Este mecanismo permite tratar específicamente un área delimitada por tomografía computarizada; la dosis de vapor de agua necesaria se calcula de acuerdo con el volumen de tejido pulmonar que se desea tratar. En investigaciones prospectivas no controladas sobre este procedimiento, se detectó una mejoría en la calidad de vida de los pacientes tratados, sin cambios considerables en los parámetros de función pulmonar o la tolerancia al ejercicio. Los valores > 1.2 en el índice de heterogeneidad entre el lóbulo superior y el inferior fueron identificados como factores de predicción de la respuesta a esta técnica. En otro estudio se verificó que, seis meses después del procedimiento, el volumen del lóbulo tratado era un 48% menor y había una mejoría significativa en la función pulmonar y la calidad de vida. La complicación más frecuente fue la reacción

inflamatoria considerable posterior al tratamiento, con disnea, tos, fiebre y hemoptisis leve. Se recomienda que todos los pacientes reciban profilaxis con antibióticos y antiinflamatorios, además de ser internados para monitorización luego del procedimiento. Se cree que el grado de inflamación se correlaciona positivamente con la eficacia del tratamiento y, a su vez, el volumen del lóbulo tratado se vincula con la reacción inflamatoria (la frecuencia de reinternaciones por inflamación local grave es mayor cuando el volumen tratado es > 1 700 ml).

Conclusiones

La implantación de válvulas es el único método reversible de reducción del volumen pulmonar por endoscopia y es un procedimiento eficaz para tratar pacientes con enfisema pulmonar avanzado y heterogéneo, con poca ventilación colateral (fenómeno evaluado por bronscocopia o análisis de las cisuras interlobares), especialmente cuando se ocluye el lóbulo completamente. Es necesario monitorizar a los pacientes luego del tratamiento, puesto que existe mayor riesgo de neumotórax. La implantación de espirales es un método parcialmente reversible que podría desempeñar alguna función en el tratamiento endoscópico del enfisema pulmonar grave, especialmente cuando las cisuras son incompletas. La ablación térmica por vapor vía bronscoscópica también es independiente de la ventilación colateral y se lleva a cabo en individuos en los que predomina el enfisema del lóbulo superior.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145391

4 - Estrategias de Tratamiento Antibacteriano para Adultos con Neumonía Extrahospitalaria

Postma D, Van Werkhoven C, Bonten M y colaboradores

University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos

[Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults]

New England Journal of Medicine 372(14):1312-1323, Abr 2015

La estrategia que consiste en la monoterapia con antibióticos betalactámicos no es inferior a la combinación de estos fármacos con macrólidos o al tratamiento con fluoroquinolonas, en términos de la mortalidad a los 90 días, la duración de la internación y la incidencia de complicaciones.

La neumonía extrahospitalaria (NEH) es una causa frecuente de internación y mortalidad en todo el mundo. Según las normativas vigentes, el tratamiento antibacteriano debe basarse en la gravedad inicial de la enfermedad, evaluada por ejemplo con algún índice de riesgo. En los enfermos con diagnóstico clínico presuntivo de NEH asistidos en la sala de guardia general (SGG), las normativas recomiendan la terapia

empírica con un antibiótico betalactámico más un macrólido o ciprofloxacina o la monoterapia con moxifloxacina o levofloxacina. Por lo tanto, la utilización de macrólidos y fluoroquinolonas ha aumentado de manera considerable; paralelamente, los índices de resistencia frente a estos antibióticos también se incrementaron.

Sin embargo, las recomendaciones mencionadas se basan sólo en algunos trabajos; por ejemplo, el agregado de macrólidos a los betalactámicos se sugirió en estudios de observación. Asimismo, la superioridad de las fluoroquinolonas respecto de la monoterapia con betalactámicos no se ha establecido de manera categórica. Por su parte, los resultados de los trabajos aleatorizados y controlados pueden verse afectados por la exposición intrahospitalaria previa a antibióticos, de modo que los hallazgos podrían no ser aplicables al ámbito de la práctica rutinaria.

En el presente trabajo específicamente se analizó la falta de inferioridad de la monoterapia con betalactámicos (BL), respecto de la combinación de éstos con macrólidos (BL/M) y de la monoterapia con fluoroquinolonas (MF), en términos de la mortalidad por cualquier causa a los 90 días, en adultos con diagnóstico clínico presuntivo de NEH, ingresados en SGG.

Pacientes y métodos

El *Community-Acquired Pneumonia – Study on the Initial Treatment with Antibiotics of Lower Respiratory Tract Infections* (CAP-START) se llevó a cabo en 7 hospitales de los Países Bajos, entre febrero de 2011 y agosto de 2013. Los datos se refirieron sobre la base de las normativas para estudios de diseño agrupado (*cluster-randomized*) y de no inferioridad CONSORT (*Consolidated Standard of Reporting Trials*).

Fueron incluidos pacientes de 18 años o más con diagnóstico clínico presuntivo de NEH que requerían ser internados en SGG; en una de las instituciones sólo se incluyeron pacientes con un puntaje CURB-65 (que considera la confusión, la uremia [20 mg/dl o más], la frecuencia respiratoria de 30 o más por minuto, la presión arterial sistólica de menos de 90 mm Hg o la presión arterial diastólica de 60 mm Hg o más baja y la edad de 65 años o más) de más de 2 puntos, el cual sugiere un riesgo más alto de mortalidad a los 30 días.

En cada institución, durante períodos consecutivos de 4 meses, los enfermos fueron tratados empíricamente con BL, BL/M, MF; los esquemas se basaron en las recomendaciones de las normativas de Holanda de 2015; los profesionales fueron alentados a cumplir estrictamente, en lo posible, la estrategia terapéutica asignada. La adhesión a la estrategia se estableció cuando ésta se indicó inicialmente, independientemente de los cambios necesarios posteriores. La adhesión al tratamiento se definió como la terapia inicial con el antibiótico asignado.

Los hospitales participantes debían reclutar enfermos hasta que se alcanzara el tamaño de la muestra, establecido de antemano, o hasta que se cumplieran los dos años como máximo.

El criterio principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa a los 90 días de la internación. El intervalo hasta el inicio del tratamiento por vía oral, la duración de la internación y la aparición de complicaciones mayores y menores durante la internación fueron criterios secundarios de valoración.

Se tuvieron en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio al momento del ingreso, los resultados microbiológicos, los antibióticos utilizados, las complicaciones y la evolución clínica.

Los análisis se realizaron en la población con intención de tratar, con el ajuste necesario para los estudios de diseño agrupado. Las diferencias en los índices de mortalidad a los 90 días se valoraron con modelos de regresión logística de efectos mixtos; se calcularon los riesgos individuales para cada grupo de tratamiento y los intervalos de confianza (IC) con la técnica del remuestreo en 2000 muestras. La ausencia de inferioridad se determinó con niveles de significación de 0.05, con intervalo de confianza (IC) del 90%. Las restantes comparaciones se realizaron con modelos proporcionales de Cox de efectos mixtos. Para todas las variables de evolución se efectuaron análisis *post hoc*; en los análisis de sensibilidad se incluyeron sólo los pacientes con NEH confirmada radiológicamente y se consideró la mortalidad a los 30 días, con un IC 95%.

Resultados

La muestra para el presente análisis abarcó 2283 enfermos, con una mediana de edad de 70 años (rango intercuartílico de 59 a 79 años). Las características basales de los enfermos fueron similares en todos los períodos de las distintas estrategias de tratamiento. Asimismo, en todos ellos, la frecuencia de cultivos de esputo y sangre y de determinación de antígenos urinarios para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* fue semejante. Los agentes etiológicos fueron similares en los tres grupos. *S. pneumoniae* fue el agente aislado con mayor frecuencia (en el 15.9% de los enfermos); en el 6.8% y 2.1% de los pacientes se aislaron *H. influenzae* y patógenos atípicos, respectivamente. La resistencia al antibiótico usado inicialmente fue más alta durante los períodos en los cuales la estrategia de terapia consistió en el uso de BL. Seis hospitales completaron 6 períodos de cada una de las estrategias terapéuticas asignadas.

El número de enfermos tratados de manera empírica con antibióticos eficaces frente a patógenos atípicos (macrólidos, fluoroquinolonas y doxiciclina) en los períodos de uso de BL fue 67% más bajo en comparación con el número registrado en los períodos de tratamiento con BL/M y 69% inferior, respecto de los períodos de utilización de MF. El número acumulado de días con terapia con cobertura para agentes patógenos atípicos fue 57% y 62% menos, respectivamente.

Se produjeron modificaciones terapéuticas en 565 enfermos (24.8% de los casos); las causas que con mayor frecuencia motivaron el cambio de la estrategia de terapia con BL fueron la necesidad de administrar fármacos eficaces contra los patógenos atípicos (n = 53

enfermos; 8.1%), la contraindicación para el uso de BL (n = 21; 3.2%) y el inicio reciente de terapia con otro antibacteriano o la falta de respuesta al tratamiento con BL antes de la internación (n = 27; 4.1%).

En el 8.8%, 6.1% y 3.7% de los enfermos que recibieron la terapia asignada con BL, BL/M y MF, respectivamente, se debieron realizar cambios en el tratamiento, por recuperación clínica insuficiente.

La diferencia absoluta en el riesgo ajustado de mortalidad por cualquier causa a los 90 días, entre la estrategia que consistió en BL y BL/M fue de 1.9% (IC 90%: -0.6 a 4.4) a favor de la primera de ellas, en tanto que la diferencia entre el esquema de BL y el de MF fue de -0.6% (IC 90%: -2.8 a 1.9), a favor del tratamiento con fluoroquinolonas. Estos IC no incluyeron el margen de no inferioridad, establecido de antemano, de 3% más para la mortalidad a los 90 días, de modo que se confirmó la falta de inferioridad del tratamiento con BL, respecto de la terapia con BL/M y MF. Los resultados fueron similares en los análisis de sensibilidad, en los cuales se incluyeron pacientes con diagnóstico radiológico de NEH, como también en aquellos en los que se evaluó la mortalidad a los 30 días. El IC 95% para la comparación de la estrategia de BL y de MF atravesó el margen de no inferioridad.

La mediana de la duración de la internación fue de 6 días con todas las estrategias terapéuticas; sin embargo, el cuartil superior fue más alto durante el período de administración de BL/M. La mediana de la duración de tratamiento por vía intravenosa fue de 3 días durante los períodos de administración de MF y de 4 días, en los otros casos. El porcentaje de enfermos que comenzó la terapia antibacteriana por vía oral fue del 27% en los períodos de utilización de fluoroquinolonas, en comparación con 13% y 10% en los períodos de uso de BL y BL/M, respectivamente. La incidencia de complicaciones mayores y menores fue similar con las tres estrategias de terapia.

Discusión

El presente trabajo de diseño aleatorizado, agrupado y cruzado revela que la estrategia de terapia empírica con BL no es inferior en eficacia a las estrategias que consisten en el uso de BL/M y de MF, en los pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de NEH, internados en SGG. No se registraron diferencias importantes en la duración de la internación o en el índice de complicaciones entre las tres estrategias. La mediana del intervalo hasta el inicio del tratamiento por vía oral fue más breve durante la utilización de MF; sin embargo, esta diferencia no se reflejó en una internación más breve.

En el presente estudio se compararon estrategias terapéuticas, pero no antibióticos en particular; sin embargo, con la finalidad de reflejar la asistencia en la práctica diaria, los cambios terapéuticos fueron posibles por diversos motivos clínicos. La eficacia del tratamiento empírico frente a los patógenos atípicos se redujo en un 67% durante los períodos en los cuales se utilizaron BL, en comparación con aquellos en los que

se usaron BL/M, y en un 69%, respecto de los períodos de administración de MF. El número de días con terapia específica para los patógenos atípicos también se redujo en un 57% y 62%, respectivamente. En los análisis *post hoc* de las poblaciones con adhesión a las estrategias y a los antibióticos, el uso de BL no fue inferior en eficacia a la estrategia que consistió en el uso de BL/M. En el análisis crudo de la población con adhesión a los antibióticos, el límite inferior de los IC atravesó el umbral de -3 puntos para la comparación de BL y MF; sin embargo, luego de realizar el ajuste según diversos factores de confusión, el límite inferior de los IC estuvo en el espectro de la no inferioridad, establecido de antemano.

El diseño del estudio permitió el inicio inmediato de la terapia con antibióticos y aseguró que en todos los hospitales que participaron en la investigación se aplicaran, secuencialmente, las tres estrategias de tratamiento, de manera que el riesgo de confusión se redujo considerablemente.

Las características basales de los enfermos fueron similares en todos los períodos; el ajuste estadístico según diversas variables de confusión modificó muy poco los resultados. Si bien los agentes patógenos fueron similares durante la implementación de las tres estrategias terapéuticas, la resistencia fue más alta durante los períodos de uso de BL. Sin embargo, este fenómeno no afectó la evolución de los enfermos.

El criterio principal de valoración fue la mortalidad a los 90 días, ya que la NEH se asocia con índices altos de mortalidad a largo plazo. Sin embargo, los análisis que consideraron la mortalidad a los 30 días mostraron resultados similares.

La falta de inferioridad del tratamiento con BL, respecto de la terapia empírica con BL/M, se comprobó en todos los modelos, de modo que las normativas que recomiendan el agregado de macrólidos al tratamiento empírico con BL deberían ser reconsideradas. Sólo en uno de los análisis, la no inferioridad del uso de BL, respecto de la MF, no pudo ser demostrada.

Las diferencias regionales en los agentes etiológicos de la NEH reducen, sin duda, la generalización de los resultados. No obstante, los autores destacan que el índice de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina es bajo en los Países Bajos, de modo que seguramente, éste no influyó en la evolución de los pacientes con NEH tratados con BL. En un estudio de 2011 en la misma región, el índice de resistencia frente a los macrólidos fue del 4.2%.

En el presente estudio, sólo 1% de los enfermos presentó infección por *L. pneumophila*; estos 5 pacientes presentaron una buena evolución clínica. Sin dudas, en las regiones con incidencia más alta, la eficacia del tratamiento con BL podría ser diferente. La incidencia elevada de infección por *P. aeruginosa* y por *S. aureus* es otro factor que podría motivar cambios en los resultados observados.

En conclusión, en los enfermos con diagnóstico clínico presuntivo de NEH internados en SGG, la estrategia de terapia que consiste en la administración exclusiva de BL no es inferior a aquellas que incluyen el tratamiento combinado con BL/M o MF, en términos de la mortalidad por cualquier causa a los 90 días. Cabe destacar que la monoterapia con BL no prolongó la internación ni se asoció con índices más altos de complicaciones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148268

5 - Neumonías Intersticiales Idiopáticas: Correlación entre la Radiología y la Histopatología Basada en el Sistema Revisado de Clasificación de 2013 de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society

Kadoch M, Cham M, Padilla M y colaboradores

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE.UU.

[Idiopathic Interstitial Pneumonias: A Radiology-Pathology Correlation Based on the Revised 2013 American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification System]

Current Problems in Diagnostic Radiology 44(1):15-25, Ene 2015

Se resume la clasificación de 2013 de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society de las neumonías intersticiales idiopáticas, con especial atención en las correlaciones entre los hallazgos en la tomografía computarizada y el estudio histopatológico.

El conocimiento de las enfermedades pulmonares difusas ha avanzado considerablemente gracias a la utilización, cada vez más frecuente, de la tomografía computarizada (TC) de alta resolución. Las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) son un grupo heterogéneo de enfermedades, con hallazgos radiológicos y anatomopatológicos similares. En 2013 se actualizó la clasificación de las NII, establecida en 2002 por la American Thoracic Society y la European Respiratory Society. En la actualidad, las NII se clasifican en tres grupos: NII mayores, NII raras y NII no clasificables; cabe destacar que el patrón radiológico e histológico de las NII también puede observarse en otros trastornos, como las enfermedades del tejido conectivo.

En la presente oportunidad, los autores revisan los hallazgos clínicos, en los estudios por imágenes y anatomopatológicos característicos de las distintas formas de NII.

NII mayores

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La FPI es un síndrome clínico, asociado con hallazgos radiológicos y anatomopatológicos de la neumonía intersticial usual (NIU). La FPI, por lo general, se observa en hombres de más de 50 años. La disnea progresiva y la tos no productiva, en combinación con rales crepitantes finos en la auscultación y dedos en palillo de

tambor, ocurren en más del 50% de los enfermos. Las pruebas de función pulmonar habitualmente revelan un patrón restrictivo. La evolución de la FPI es heterogénea; de hecho algunos pacientes permanecen estables por largos períodos, en tanto que en otros hay progresión rápida hasta el deceso. Las exacerbaciones agudas (EA) son frecuentes en el curso de la enfermedad y se acompañan de deterioro de la función pulmonar. A diferencia de otras NII, la FPI no suele responder al tratamiento con corticoides.

La NIU es uno de los patrones más comunes de enfermedad pulmonar intersticial (EPI); en la radiografía, la FPI se caracteriza por el patrón intersticial progresivo, con volúmenes pulmonares reducidos e imágenes reticulares periféricas, con predominio basal. En la TC, el hallazgo típico son las opacidades reticulares, con imagen en panal de abejas, con bronquiectasias por tracción o sin éstas. La localización basal y periférica es característica. Por lo general, la TC es suficiente para establecer el diagnóstico. Las opacidades en vidrio esmerilado son comunes y sugieren EA. Estos enfermos parecen tener más riesgo de presentar infecciones, por gérmenes oportunistas y no oportunistas, y cáncer.

La FPI es un diagnóstico de exclusión, ya que el patrón de fibrosis de la NIU puede observarse en múltiples situaciones clínicas, por ejemplo enfermedades del tejido conectivo, neumonitis crónica por hipersensibilidad, sarcoidosis y asbestosis; todas ellas deben ser descartadas antes de establecer el diagnóstico de FPI. En la TC de alta resolución se distinguen tres patrones: el de NIU clásica, con opacidades reticulares e imágenes en panal de abejas, con predominio basal y subpleural; el de NIU posible, en ausencia de imágenes en panal de abejas, y el de NIU imprecisa, cuando hay afección predominante de las regiones superiores y medias, distribución peribroncovascular, amplias opacidades en vidrio esmerilado, micronódulos, quistes, patrón de atenuación difusa en mosaico y consolidación. Los dos primeros patrones en la TC de alta resolución se asocian con un elevado valor predictivo positivo de NIU en el estudio histopatológico (97.3% y 94%, respectivamente), el cual muestra heterogeneidad espacial y temporal, con lesiones fibróticas en distintos estadios y distribución en parches. Los cambios son más frecuentes en el parénquima pulmonar paraseptal y subpleural. Los focos fibróticos se caracterizan por la presencia de fibroblastos y miofibroblastos en proliferación.

Neumonía intersticial idiopática no específica (NIINE)

A diferencia de la NIU, esta forma de FPI tiene un pronóstico más favorable y por lo general responde bien al tratamiento con corticoides. Los pacientes con NIINE habitualmente refieren disnea y tos no productiva; la edad media de los enfermos, al momento del diagnóstico, es alrededor de una década menos, en comparación con la de los pacientes con FPI. Además, esta forma de FPI es más común en las mujeres y no suele asociarse con el tabaquismo. La NIINE por lo general se observa en sujetos con colagenopatías,

especialmente esclerodermia y dermatomiositis, en la neumonitis por hipersensibilidad y en la enfermedad pulmonar asociada con drogas. Las opacidades en vidrio esmerilado, comúnmente asociadas con fibrosis, constituyen el hallazgo patognomónico de la NIINE; las lesiones predominan en las regiones basales, periféricas y peribroncovasculares. El estudio histopatológico revela fibrosis pulmonar homogénea, con afección uniforme del parénquima pulmonar y focos de fibrosis en el mismo estadio. Los subtipos histológicos principales son el celular inflamatorio y el fibrótico. Aunque el patrón celular puede evolucionar al fibrótico, asociado con pronóstico más desfavorable y con menor respuesta al tratamiento, esta progresión sólo se observa en un subgrupo de enfermos, por motivos que todavía no se conocen. La evolución clínica de la NIINE es heterogénea.

EPI asociada con bronquiolitis respiratoria (EPI-BR)

La EPI-BR y la neumonía intersticial descamativa (NID) representan el espectro de las EPI, caracterizadas por la acumulación de macrófagos en las vías aéreas y alvéolos de los fumadores. Aunque algunos grupos incluyen en el mismo grupo a la NID y a la histiocitosis de células de Langerhans, otros grupos consideran que esta última representa una entidad clínica separada.

En los fumadores, el estudio histológico siempre revela bronquiolitis respiratoria, por lo general asintomática. La presencia de síntomas y de deterioro de la función pulmonar define la EPI-BR. En la TC se observan opacidades en vidrio esmerilado y micronódulos centrolobulares, predominantemente en los lóbulos superiores. En una minoría de pacientes, la enfermedad progresa a pesar del cese del hábito de fumar. La bronquiolitis respiratoria se caracteriza por la acumulación de macrófagos con depósito de pigmentos citoplasmáticos amarillentos (en correlación con el tabaquismo) en los bronquiolos distales, los conductos alveolares y los espacios alveolares adyacentes.

Neumonía intersticial descamativa

La NID habitualmente se presenta en fumadores y es más frecuente en los hombres. Los hallazgos clínicos característicos consisten en la disnea progresiva, la tos seca y la acropaquia. La mayoría de los enfermos evoluciona favorablemente al interrumpir el hábito de fumar y en respuesta al tratamiento con corticoides; la supervivencia global a los diez años es cercana al 70%.

El hallazgo característico en la TC de alta resolución son las opacidades en vidrio esmerilado en las zonas inferiores, con distribución periférica. La NIINE, la neumonitis por hipersensibilidad, la neumonía eosinofílica y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se caracterizan por un patrón similar.

En los enfermos con NID, la histopatología revela engrosamiento de los tabiques alveolares, en combinación con acumulación de macrófagos en los alvéolos; actualmente se sabe que estas células son similares a los macrófagos que se observan en los pacientes con EPI-BR; la diferenciación entre ambas entidades se basa en la distribución de las células

pigmentadas (difusa en los lóbulos pulmonares secundarios, en la DIP, y en las vías aéreas centrales en la EPI-BR).

Neumonía organizada criptogénica (NOC)

La NOC es una entidad idiopática, con hallazgos en los estudios por imágenes similares a los que se observan en otras formas de NII. Los enfermos por lo general tienen síntomas (disnea y tos) subagudos. Aunque la mayoría responde bien al tratamiento con corticoides, las recaídas son frecuentes.

La TC de alta resolución revela consolidación característica en parches, con distribución subpleural, peribronquial o en bandas, a menudo migratoria, y en combinación con opacidades en vidrio esmerilado. Las opacidades perilobulares y el signo del "halo invertido" sugiere fuertemente el diagnóstico. Histológicamente se observan focos de neumonía organizada en parches que comprometen los conductos alveolares y los alvéolos; también pueden observarse pólipos bronquiolares e infiltrados linfocitarios. La afección es más importante en las vías aéreas periféricas.

Neumonía intersticial aguda (NIA)

La NIA es una forma de NII rápidamente progresiva, con características histopatológicas similares a las del síndrome de dificultad respiratoria aguda que se observa en los enfermos con sepsis o *shock*. Sin embargo, la etiología de la NIA no se conoce. Los pacientes con NIA a menudo evolucionan de manera rápida a la insuficiencia respiratoria, luego de una infección viral. La mayoría de los enfermos requiere ventilación mecánica asistida; el índice de mortalidad es del 50% o más alto. La NIA es la forma de IIP asociada con el pronóstico más desfavorable.

Radiológicamente, la NIA evoluciona desde la fase aguda exudativa a la fase tardía fibrótica. En la TC se observan opacidades en vidrio esmerilado y consolidación de los espacios aéreos (en la fase aguda) y bronquiectasias por tracción y distorsión de la arquitectura (en la fase crónica). Por lo general, la NIA afecta ambos pulmones. La imagen en panal de abejas aparece tardíamente, pero ayuda a diferenciar la NIA del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Histológicamente, la NIA se caracteriza por el daño alveolar difuso, de etiología desconocida; en la fase aguda hay formación de membranas hialinas y edema intersticial.

NII raras

Neumonía intersticial linfoide idiopática (NIL)

La mayoría de los casos de NIL se observa en pacientes con síndrome de Sjögren o sida; los casos idiopáticos son infrecuentes. Los hallazgos característicos en la TC de alta resolución son las opacidades en vidrio esmerilado y los quistes peribroncovasculares; ocasionalmente se observan imágenes reticulares, nódulos y consolidación difusa. Especialmente, en los pacientes con sida debe establecerse el diagnóstico diferencial con la neumonía por *P. jirovecii*. El estudio histopatológico revela

infiltrados intersticiales difusos, con linfocitos T, células plasmáticas y macrófagos, con distribución septal alveolar predominante; la hiperplasia linfoide es un trastorno común.

Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática (FEPP)

La FEPP es una forma rara de FPI, caracterizada por la fibrosis que afecta la pleura y el parénquima pulmonar subpleural, especialmente en los lóbulos superiores. La mediana de edad de los enfermos con FEPP es de 57 años; la enfermedad es igual de frecuente en hombres y mujeres. Los pacientes suelen referir antecedentes de infecciones recurrentes y neumotórax. Aunque algunos casos son familiares, la mayoría de los enfermos tiene FEPP idiopática. En el 60% de los pacientes, la enfermedad progresa; el índice de mortalidad es del 40%.

La TC de alta resolución muestra consolidación subpleural, bronquiectasias por tracción, distorsión de la arquitectura y pérdida de volumen en los lóbulos superiores. En la histopatología se comprueba fibrosis importante, pleural y subpleural, con tejido elástico.

NII no clasificables

Este diagnóstico se reserva para aquellos casos en los cuales no es posible definir alguna de las formas de NII mencionadas con anterioridad o en presencia de discordancias importantes entre los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos.

Conclusión

Las NII son un grupo heterogéneo de enfermedades pulmonares difusas que comparten diversos hallazgos radiológicos y anatomopatológicos. Por su complejidad, los pacientes con estas enfermedades deben ser tratados por equipos multidisciplinarios.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148280



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

6 - Síntomas Sugestivos de Cáncer de Pulmón

Birt L, Hall N, Walter F y colaboradores

BMJ Open, Dic 2014

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en el Reino Unido y si bien su incidencia es cada vez menor en los varones, el número de casos en las mujeres aumenta lentamente. La supervivencia a los 5 años es una de las más bajas de todos los tipos de tumores: 7.8% en los hombres y 9.3% en las mujeres. La mayoría de los casos son sintomáticos y la escasa supervivencia suele deberse a la presencia de enfermedad en estadios avanzados, la biología del cuadro, la falta de tamizaje y las pocas alternativas terapéuticas. El diagnóstico en el contexto de la atención primaria de la salud representa un desafío, dado que la mayoría de los pacientes que consultan a los médicos generalistas por síntomas respiratorios no tienen cáncer de pulmón. La comprensión de cómo los pacientes reconocen los posibles signos de esta enfermedad y de las decisiones que toman sobre consultar por los síntomas relacionados puede mejorar el diseño de intervenciones que ayuden a reducir el tiempo necesario para el diagnóstico y, potencialmente, mejorar la supervivencia. Según los resultados de las encuestas realizadas en un estudio, algunos de los obstáculos para la consulta a tiempo fueron la percepción de trabas para la atención (dificultades para conseguir turnos), la falta de tiempo o de medios de transporte para asistir a las consultas, factores emocionales (miedo a recibir malas noticias) y fallas en la interpretación de los síntomas que requieren atención médica. El reconocimiento de síntomas respiratorios nuevos es muy difícil en los individuos con comorbilidad pulmonar, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Muchos sujetos con riesgo de padecer cáncer de pulmón son tabaquistas, temen a la estigmatización o creen que no requieren asistencia médica.

Dado que la concientización sobre los síntomas de cáncer podría promover una consulta oportuna, en el Reino Unido se realizaron diversas campañas con este fin, las cuales mejoraron el conocimiento de la comunidad sobre el problema y las tasas de derivación a los especialistas. Sin embargo, las personas deben tomar decisiones complejas sobre cuándo solicitar asistencia médica y éstas dependen, en parte, de su percepción sobre su riesgo personal, además de la idea del público y de los profesionales sobre cuánto tiempo es razonable esperar para que los síntomas se resuelvan espontáneamente. Si bien hay consenso sobre algunos síntomas, como la hemoptisis, que exigen una consulta inmediata, otros, como la disnea y la tos, deben tener al menos 3 semanas de evolución hasta que se solicite una radiografía de tórax. El objetivo del presente estudio fue comprender la evaluación de los síntomas y las decisiones de consultar a los médicos por parte

de los pacientes con síntomas sugestivos de cáncer de pulmón.

Se llevó a cabo un estudio basado en entrevistas en el marco de una investigación prospectiva de cohortes en la que se evaluó la asociación entre los síntomas y otros factores sobre el período transcurrido hasta el diagnóstico y el estadio de la enfermedad en pacientes con síntomas sugestivos de cáncer de pulmón, colorrectal o de páncreas. Se utilizaron métodos cualitativos para explorar los factores que afectaban la valoración y la búsqueda de asistencia médica ante la aparición de los síntomas respiratorios. Se definió el tiempo transcurrido hasta la presentación (TTP) como el período entre la primera observación de los síntomas por parte del paciente y su primera consulta (casi siempre un médico generalista). Puesto que hasta un tercio de los enfermos con cáncer de pulmón consultan a un médico generalista 3 veces antes de ser derivados a un especialista, se definió el tiempo de nueva valoración (TNV) como la nueva búsqueda de asistencia por una mayor conciencia de los síntomas.

Se incluyeron pacientes derivados a servicios especializados en neumología de segundo y tercer nivel de atención, ≥ 40 años, tanto con derivaciones urgentes (2 semanas de demora hasta la atención), como por vías de rutina o de diagnóstico, en quienes los médicos generalistas hubieran detectado síntomas potencialmente sugestivos de cáncer de pulmón. Se registró la región a la que pertenecían, la edad, el sexo y el nivel educativo, además del diagnóstico (cáncer u otros). Doce de los pacientes entrevistados desconocían el diagnóstico en el momento de la encuesta y 2 de ellos sufrían cáncer de pulmón. Se evaluó la percepción de los síntomas iniciales y posteriores, los factores que desencadenaron la consulta, los resultados de ésta, la comprensión de los síntomas y el conocimiento sobre la enfermedad, además de las influencias sociales sobre sus decisiones. Las entrevistas, que duraban entre 40 y 65 minutos, solían realizarse en la casa del participante, muchas veces en presencia de un familiar (especialmente su pareja), y eran grabadas y transcritas. Finalizaban cuando, tras 3 encuentros consecutivos, no se identificaban nuevos temas.

De los 963 individuos incluidos en el estudio original, 776 estuvieron interesados en participar y se seleccionó para entrevistar a 35 de ellos, de los cuales 17 tenían cáncer de pulmón. Las características sociodemográficas (etnia, educación y empleo) eran similares entre quienes sufrían esa enfermedad o no, y 9 informaron comorbilidades pulmonares (4 tenían EPOC, 3 asma y 2 otros cuadros). Uno de los individuos con cáncer sufría metástasis pulmonar secundaria a cáncer de colon, mientras que en 8 el estadio era pasible de tratamiento con intento curativo (estadio I y II en 4 casos cada uno); en los restantes, el estadio de la enfermedad era avanzado (1 en estadio III y 7 en estadio IV). Los individuos sin cáncer encuestados sufrían principalmente cuadros inflamatorios.

Siete de los participantes no buscaron asistencia por los síntomas respiratorios, pero recordaron haberlos sufrido: 3 fueron derivados luego del hallazgo, en los estudios por imágenes, de anomalías pulmonares, sin síntomas respiratorios (2 tenían cáncer), y en 4 se identificaron alteraciones respiratorias durante la consulta al médico generalista por otros motivos (2 tenían cáncer). La mayoría de los 28 sujetos restantes recordaban cuándo habían comenzado a notar los síntomas y la fecha de la consulta al médico generalista, pero no cuándo habían tomado la decisión de consultar. El TTP fue de 2 a 334 días y menos de la mitad consultaron en los primeros 30 días desde haber comenzado a percibir los síntomas (los atribuyeron, en la mayoría, a fenómenos infecciosos). Se observó similitud en todas las variables analizadas en cuanto al diagnóstico posterior de cáncer o de otros cuadros. De los 16 pacientes (6 con cáncer) que consultaron al médico generalista ≥ 2 veces antes de la derivación, el tiempo entre la primera consulta y la derivación fue de 10 a 182 días (en 7 casos fue > 60 días y 2 sufrían cáncer); quienes tenían cáncer fueron derivados casi siempre tras menos consultas y dentro del sistema de atención urgente. Sólo 2 participantes explicaron que habían pensado en el cáncer de pulmón tras la aparición de los síntomas (uno lo sufría).

Si los síntomas eran difíciles de reconocer (atribuidos al envejecimiento o al tabaquismo, o interpretados como cuadros que podían manejar ellos mismos), los pacientes tardaban en consultar, sin diferencias entre quienes tenían cáncer y quienes no. La naturaleza insidiosa de varios síntomas de este tipo dificultó el reconocimiento de cambios en la función respiratoria en muchos casos y retrasó las consultas, especialmente en los individuos con EPOC. Muchas anomalías fueron contextualizadas como cambios esperados en la función corporal (sobre todo en los ancianos) o en respuesta a actividades específicas (confundían el dolor con esfuerzos musculares). Varios individuos intentaron contener y manejar ellos mismos los síntomas a partir de sus conocimientos sobre otros similares, lo que afectó su decisión de consultar al médico (más aún si les desagradaba concurrir a las consultas).

La comprensión de los síntomas como signos de enfermedad aguda (favorecida por las campañas sobre concientización de la enfermedad) provocó la consulta oportuna, y en muchas ocasiones, familiares y amigos motivaron a los pacientes para que buscaran asistencia médica. Los participantes no informaron que el tabaquismo fuera una traba para solicitar asistencia, y sólo en pocos casos la consulta se demoró por dificultades en el acceso al sistema de salud o por responsabilidad del paciente. Muchos individuos con comorbilidades pulmonares pudieron identificar cambios inusuales en los síntomas, pero en general aguardaron un tiempo para ver si éstos se repetían antes de consultar; un fenómeno similar se observó en los tabaquistas. La continuidad de los síntomas o la falta de respuesta al tratamiento autoadministrado motivaron que muchos consultaran al médico, en particular quienes sentían que los síntomas eran limitados y no

requerían intervención médica (por suponer que era alergia o esfuerzo muscular, por ejemplo). Un tercio de los pacientes informaron tos crónica (7 sufrían cáncer), que generalmente fue notada por familiares, amigos y compañeros de trabajo, que muchas veces los alentaron a buscar asistencia o, incluso, organizaron la consulta. La mayoría de los participantes estaban satisfechos con las consultas al médico generalista, pero cuando el tratamiento no había sido eficaz para mejorar el cuadro, aparecían síntomas distintos o éstos se agravaban, comenzaban a evaluar la posibilidad de realizar una nueva consulta o de ver a otro profesional. El esputo sanguinolento fue una motivación importante de consulta, excepto que pudiera atribuirse a otra causa; otros factores importantes para solicitar asistencia fueron el impacto de los síntomas sobre las actividades cotidianas, la percepción de mayor riesgo (por antecedentes familiares, exposición ambiental a tóxicos o tabaquismo) o haber tenido amigos con la enfermedad.

Si bien la mayoría de los individuos que consultan por síntomas respiratorios no tienen un cáncer de pulmón, es necesaria la vigilancia y la aplicación sistemática de ciertos procedimientos, como las instrucciones para detallar la progresión de los síntomas con el tiempo, el reconocimiento de los cambios, y el prestar atención a la persistencia y aparición de síntomas nuevos que motiven la consulta oportuna. Los médicos generalistas parecen desperdiciar muchas oportunidades para el diagnóstico, sobre todo en los pacientes con alto riesgo, como los tabaquistas y aquellos que sufren comorbilidades crónicas, posiblemente por su papel dentro de las guías actuales de manejo de estos cuadros.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145377

7 - Diagnóstico de la Neumonía Intersticial

Wuyts W, Cavazza A, Spagnolo P y colaboradores

European Respiratory Review 23(133):308-319, Sep 2014

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), es la más frecuente y grave de las neumonías intersticiales idiopáticas, y se la define por las imágenes radiológicas, las características histológicas, o ambas, como neumonía intersticial usual (NIU). Sin embargo, NIU y FPI no son sinónimos, ya que la NIU puede asociarse con otros cuadros clínicos como la neumonitis crónica por hipersensibilidad (NH), las enfermedades del tejido conectivo (ETC), la toxicidad por fármacos, la asbestosis, la FPI familiar y el síndrome de Hermansky-Pudlak. La diferenciación de la FPI, o NIU idiopática, de otras afecciones similares (NIU secundarias) tiene consecuencias importantes para el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

Para distinguir la FPI de otros cuadros con un patrón NIU de fibrosis se tienen en cuenta una serie de indicios radiológicos e histológicos, pero su

reconocimiento requiere una amplia experiencia en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial, y un enfoque multidisciplinario integrado que incluya a neumonólogos, radiólogos y patólogos. Por otra parte, el enfoque multidisciplinario disminuye el tiempo para el diagnóstico inicial, lo que permite un tratamiento más oportuno.

El objetivo de este artículo fue exponer, a partir de un caso clínico, las dificultades que conlleva realizar el diagnóstico de la FPI en la práctica clínica, cuando el diagnóstico preciso es fundamental, debido a que se dispone de fármacos que podrían disminuir el ritmo del deterioro funcional y la progresión de la enfermedad.

En junio de 2012, un hombre de 62 años consultó a su médico por dificultad para respirar de progresión lenta y tos seca de un año de evolución. También refirió fatiga, ardor epigástrico y pérdida de peso. El paciente fue tratado inicialmente con antibióticos, broncodilatadores inhalados y corticoides, sin que sus síntomas mejoraran en forma significativa.

La radiografía de tórax mostró, en ambas bases, un infiltrado reticular, congruente con un proceso intersticial. El enfermo fue derivado a un servicio de mayor complejidad para realizarle evaluaciones adicionales. En ese momento, fumaba 60 paquetes de cigarrillos/año. Tenía, además, el antecedente de fibrilación auricular diagnosticada 8 años antes y tratada con 200 mg diarios de amiodarona. No presentaba exposiciones ocupacionales significativas, alergias, viajes recientes al exterior o antecedentes familiares de enfermedades respiratorias crónicas, si bien su madre padecía artritis reumatoidea. Estuvo en contacto con loros durante 5 años, hasta 1995.

En la auscultación torácica presentaba crepitantes finos en ambas bases pulmonares, mientras que el resto del examen clínico fue normal. El paciente no tenía dolor, rigidez o edema en las articulaciones, fenómeno de Raynaud u otros signos o síntomas de una ETC.

Las pruebas funcionales pulmonares mostraron un deterioro restrictivo (capacidad vital forzada del 68% de lo previsto), con una capacidad de difusión para el monóxido de carbono moderadamente reducida (42% de lo previsto). En los exámenes de sangre, los estudios para ETC y el panel de precipitinas para la NH fueron negativos. La tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR) mostró anomalías reticulares subpleurales bilaterales, sin bronquiectasias de tracción o en panal de abeja, con características dudosas para la NIU. El lavado broncoalveolar (LBA) mostró un aumento del recuento total de células, con un incremento de los linfocitos y los neutrófilos; en la biopsia transbronquial hubo hallazgos inespecíficos. Se indicó, entonces, una biopsia quirúrgica de pulmón (BQP), que fue coincidente con un patrón NIU. Basándose en los datos clínicos, radiológicos y patológicos, se hizo un diagnóstico de FPI. El paciente inició tratamiento con pirfenidona y se lo evaluó para un trasplante de pulmón.

La FPI es una neumonía crónica progresiva, con fibrosis intersticial pulmonar de origen desconocido, que afecta principalmente a los adultos mayores. Debe sospecharse especialmente en hombres fumadores o

con antecedente tabáquico, mayores de 60 años, con disnea de esfuerzo crónica, sin causas que la expliquen. Por el contrario, en los menores de 50 años es necesario buscar causas sistémicas o ambientales de la fibrosis pulmonar, particularmente en las mujeres.

La presunción de FPI se presenta generalmente sólo varios meses después de la aparición de los síntomas. Las manifestaciones iniciales de la enfermedad, la disnea de esfuerzo y la tos seca suelen atribuirse al hábito de fumar o el envejecimiento. Otras causas frecuentes de retraso diagnóstico incluyen la demora en sospechar el diagnóstico y la renuencia de los pacientes a someterse a procedimientos invasivos, que impide la obtención de muestras de tejido. A su vez, la remisión oportuna de los enfermos a un centro especializado podría permitir que se indicaran tratamientos apropiados, así como la evaluación del trasplante de pulmón. Se ha observado que, independientemente de la gravedad de la enfermedad, el mayor tiempo transcurrido desde el inicio de la disnea hasta el momento de la primera evaluación en una clínica especializada se asocia con un riesgo de muerte mayor.

En los pacientes con sospecha de FPI, la dificultad diagnóstica más frecuente es la exclusión de otras afecciones subyacentes en las que la inflamación precede y conduce a la fibrosis, como las ETC y la NH crónica. En el caso presentado, existían antecedentes familiares de artritis reumatoidea y la exposición a la amiodarona y los psitácidos. En un estudio reciente, casi la mitad de los pacientes inicialmente diagnosticados de FPI fueron diagnosticados posteriormente con NH crónica al obtener una historia clínica detallada y aplicar un protocolo de diagnóstico integral. Si bien ambas enfermedades pueden ser indistinguibles, la precisión diagnóstica es importante, ya que, por ejemplo, el tratamiento inmunosupresor, que suele ser adecuado para la NH crónica, se ha asociado con un mayor riesgo de muerte en los pacientes con FPI. En el caso presentado, a pesar de un alto nivel de sospecha por el antecedente de exposición a antígenos, no se encontraron pruebas de laboratorio, como precipitinas en suero o linfocitosis en el LBA, ni radiológicos, como imágenes en vidrio esmerilado, nódulos centrolobulillares mal definidos, atrapamiento aéreo y falta de predominio de la zona inferior en la TCAR. Tampoco se registraron signos en el examen patológico, como predominio bronquiocéntrico de la inflamación, fibrosis peribronquial, hiperplasia del epitelio bronquiolar, y la presencia de granulomas o células gigantes multinucleadas, hallazgos sugestivos de un diagnóstico de NH crónica.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) puede ser la única manifestación clínica de ETC, pero en este caso no se obtuvieron hallazgos clínicos, serológicos o patológicos sugestivos de una enfermedad sistémica subyacente. Los pacientes con FPI pueden tener anticuerpos antinucleares levemente positivos o presencia del factor reumatoide, pero con una frecuencia similar a la encontrada en controles sanos. Finalmente, a pesar de su exposición a la amiodarona, se excluyó el diagnóstico de EPI inducida por fármacos

debido a los resultados radiológicos, el LBA y los hallazgos patológicos.

Con un cuadro clínico típico, como ocurre cuando el enfermo es un hombre, fumador activo o con el antecedente tabáquico, mayor de 60 años, con disnea de esfuerzo y fibrosis pulmonar de causa desconocida, los autores sostienen que no se requiere la confirmación histológica si ya se realizó un diagnóstico confiable por TCAR. La presencia de un patrón NIU en la TCAR tiene un valor predictivo positivo alto para la presencia de un patrón histológico de NIU. En la tomografía computarizada (TC), la NIU se caracteriza por presentar una distribución periférica y basal de los cambios en nido de abeja, con bronquiectasias de tracción, engrosamiento irregular septal interlobular y opacidad mínima en vidrio esmerilado. Cuando todas estas características están presentes, la precisión diagnóstica de la TC se acerca al 90% o 100%. La imagen en panal de abeja es el predictor más importante para el diagnóstico. Es necesario considerar, sin embargo, que esas anomalías se encuentran sólo en la mitad de los pacientes con FPI.

Diferentes investigaciones muestran que la TCAR tiene una alta especificidad para el diagnóstico de NIU (confirmado por patología), pero no puede descartarla, por lo cual, si los datos de la TC no pueden definir el diagnóstico, se justifica realizar una BQP. Sin embargo, los pacientes con alteraciones leves en la TCAR, como anomalías reticulares y bronquiectasias de tracción sin imágenes en panal de abeja, pueden diagnosticarse como FPI, sin requerir la biopsia quirúrgica cuando pertenecen al grupo de mayor edad.

En otros casos, algunos datos clínicos, de laboratorio y los hallazgos radiográficos permitirían realizar el diagnóstico sin necesidad de BQP. Por ejemplo, podría diagnosticarse asbestosis sin biopsia en pacientes con antecedentes de exposición al amianto prolongada, placas pleurales y anomalías típicas en la TC. Las exposiciones ambientales, ocupacionales o a fármacos deben plantear la sospecha de NH, neumoconiosis o toxicidad pulmonar relacionada con las drogas, respectivamente. Tampoco se requiere una biopsia pulmonar en los pacientes con fibrosis pulmonar y características clínico serológicas compatibles con una ETC.

La evaluación clínica completa es imprescindible para el diagnóstico de un paciente con EPI. Debe ser minuciosa, incluyendo los antecedentes familiares y personales, la evaluación de los síntomas principales y un examen físico completo y exhaustivo. También es necesario identificar todos los medicamentos u otras sustancias consumidas, los antecedentes laborales o las posibles exposiciones ambientales.

En la presentación de la FPI, casi todos los pacientes tienen disnea de esfuerzo lentamente progresiva, con frecuencia asociada con tos seca crónica. El promedio

de duración de los síntomas antes del diagnóstico suele alcanzar los 24 meses. La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad.

Al tratar a un paciente con EPI, es importante diagnosticar la NIU y diferenciar la forma idiopática (correlato clínico de la FPI) de la secundaria, ya que el patrón NIU se puede verificar en una serie de enfermedades, sobre todo en la ETC y la NH crónica, si bien la evaluación especializada puede identificar las características que las distinguen.

Debido a que estas entidades tienen diferentes mecanismos de producción de las lesiones, el tratamiento, la respuesta a éste y el pronóstico difieren, por lo que el diagnóstico correcto es difícil pero vital. La integración de los datos clínicos, radiológicos y patológicos es necesaria y útil para alcanzar el diagnóstico y el tratamiento adecuados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/145384

8 - Pautas para el Uso Apropriado de los Corticosteroides Inhalatorios en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Alcázar-Navarrete B, Casanova C, González-Moro J y colaboradores

Archivos de Bronconeumología 51(4):193-198, Abr 2015

Según los resultados del estudio español EPISCAN, la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en los sujetos de 40 a 80 años es del 10.2%; representa la tercera causa de mortalidad y la quinta de morbilidad en el mundo, en cuanto a años de vida ajustados por incapacidad.

Las guías españolas (GesEPOC) para el tratamiento de la EPOC recomiendan el uso de broncodilatadores de acción prolongada (BDAP), como terapia de primera línea (beta-agonistas de acción prolongada [BAAP] o antimuscarínicos de acción prolongada [AMAP]). La combinación de BAAP más corticosteroides inhalatorios (CI) se reserva para los pacientes con exacerbaciones agudas (EA) frecuentes, con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) < 60%, y para los sujetos con el fenotipo mixto de asma y EPOC, con independencia de la gravedad de la enfermedad. Estas pautas coinciden con las normativas GOLD de 2011, en las que se indica el uso de CI más BAAP en los enfermos con EPOC grave y EA frecuentes.

Sin embargo, numerosos estudios realizados en España y otros países revelaron una utilización excesiva de CI, aislada o en combinación con BDAP, en los enfermos con EPOC. Por ejemplo, en España, más del 60% de los pacientes con EPOC leve reciben CI (en forma exclusiva o en combinación con BDAP), por lo general en dosis altas; no obstante, menos del 20% de los pacientes tienen el fenotipo mixto de asma y EPOC, y sólo un tercio de los enfermos presentan EA frecuentes. Por lo tanto, un porcentaje considerable de pacientes con EPOC reciben terapia con CI más BDAP sin una indicación precisa. Más aún, muchos enfermos

continúan con esta forma de tratamiento aun después de lograr la estabilidad clínica.

Los efectos beneficiosos del uso de CI en la EPOC estable, en cuanto a la reducción de las EA y la mejora de las variables de salud, han sido demostrados en numerosos trabajos; sin embargo, se desconoce si el efecto favorable ocurre en todos los enfermos por igual o en algún subgrupo particular de pacientes. Además, el uso puede asociarse con diversos efectos adversos, algunos de ellos potencialmente graves. En este escenario se creó un documento de consenso destinado a determinar el nivel de coincidencia en diversas situaciones en las cuales la necesidad de utilizar CI más BDAP no es categórica. El objetivo final del documento es establecer criterios para el uso apropiado de los CI en los enfermos con EPOC estable.

La creación del documento estuvo a cargo de un grupo de profesionales dedicados a la investigación en EPOC. Un grupo coordinador integrado por 6 profesionales realizó una revisión sistemática de la información disponible acerca del uso de CI en la EPOC estable. Se establecieron 3 áreas de interés: beneficios clínicos vinculados con el uso de CI más BDAP en la EPOC estable, riesgos asociados, e interrupción del tratamiento con CI en la enfermedad estable. Se establecieron 20 enunciados en relación con dichas áreas de incertidumbre, revisados por la totalidad del comité de expertos. El grado de consenso se determinó con el método Delphi y con escalas de Likert de 9 puntos (1 punto: coincidencia absoluta; 9 puntos: discordancia completa). El consenso para cada enunciado se estableció cuando al menos el 90% de los profesionales coincidieron en las recomendaciones.

En las rondas de votación participaron 27 profesionales (neumólogos, médicos clínicos y médicos de atención primaria); 25 de ellos (92.6%) emitieron su nivel de concordancia para los distintos enunciados.

Se alcanzó el consenso para el uso de la terapia combinada con CI y BDAP para el tratamiento del fenotipo mixto de asma y EPOC, con 100% de concordancia. El 92% de los profesionales estuvieron de acuerdo sobre la falta de eficacia del tratamiento combinado en lo referente a la mejoría de la función pulmonar y todos coincidieron en la utilidad de esta estrategia terapéutica para reducir el riesgo de EA en los enfermos con EPOC grave ($VEF_1 < 50\%$) o con EA frecuentes. El 92% de ellos también coincidió en la utilidad de esta modalidad de tratamiento en los pacientes con EA frecuentes, independientemente de la gravedad, valorada con el VEF_1 . El 80% de los profesionales estuvo de acuerdo en que los CI no deberían utilizarse en combinación con los BDAP para mejorar la disnea.

En cuanto a los efectos adversos del tratamiento combinado con CI más BDAP, ninguna de las 5 propuestas alcanzó consenso; el enunciado que consideró la no modificación del tratamiento con CI más BDAP en los enfermos con diabetes fue aceptado por el 72% de los participantes.

El 100% de los profesionales coincidieron en que la interrupción de los CI es factible y segura; 96%

aceptaron la necesidad de seguimiento a corto plazo luego del cese del tratamiento con CI y 79% consideraron que la dosis de CI se debería reducir gradualmente.

Se comprobó concordancia en relación con el cese del tratamiento con CI en los pacientes con EPOC estable, sin EA en los 2 años previos, y en ausencia de criterios definitorios del fenotipo mixto de asma y EPOC. El nivel de coincidencia fue inferior para los pacientes sin reversibilidad bronquial (aumento del VEF_1 más de 200 ml o del 12%) y en ausencia de declinación de la función pulmonar luego del pasaje de dosis altas a intermedias de CI. La conclusión fue que la administración de CI puede interrumpirse en los enfermos sin el fenotipo mixto, en los pacientes sin EA en los 2 años previos, y en ausencia de una prueba positiva a los broncodilatadores y de declinación de la función pulmonar luego de la reducción de la dosis (en estos 2 últimos casos el nivel de concordancia fue más bajo).

En el presente estudio, el proceso de consenso aplicado permitió identificar ciertas áreas de incertidumbre con respecto a la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con CI más BDAP en los pacientes con EPOC. En cambio, para algunas situaciones se constató una coincidencia significativa.

Los expertos concordaron en la utilidad del tratamiento combinado en los enfermos con fenotipo mixto de asma y EPOC, más allá de la gravedad y del número de EA. Algunas revisiones recientes mostraron que los pacientes con respuesta positiva a los broncodilatadores tienen menos riesgo de presentar EA en el contexto del uso de CI. La respuesta a los CI, en pacientes con EPOC, se asocia con el fenotipo mixto de asma y EPOC, con inflamación eosinofílica y niveles aumentados de óxido nítrico en el aire exhalado (FeNO).

También se logró consenso respecto de la falta de eficacia del agregado de CI a los BAAP con el objetivo de mejorar la función pulmonar determinada por el VEF_1 ; las mismas observaciones fueron referidas en revisiones sistemáticas recientes. De hecho, si bien el tratamiento combinado con CI más BAAP puede mejorar el VEF_1 a corto plazo, la mejoría a largo plazo es moderada y de escasa relevancia clínica.

Los expertos coincidieron en la eficacia del uso de CI más BAAP con el objetivo de reducir las EA en los pacientes con EPOC y EA frecuentes y, especialmente, en los enfermos con obstrucción grave al flujo de aire, es decir, en los pacientes con $VEF_1 < 50\%$, como lo establecen las recomendaciones vigentes. Asimismo, los estudios más recientes demostraron que la combinación de CI más BAAP puede reducir la incidencia de EA en los sujetos con EA frecuentes y con $VEF_1 < 70\%$. La información en conjunto parece indicar que los efectos de los CI probablemente no están relacionados con la gravedad de la enfermedad, sino más bien con el fenotipo de la EPOC, caracterizado por EA frecuentes y, en particular, en los sujetos con el fenotipo mixto de asma y EPOC.



9 - Utilidad de los Nuevos Marcadores de Inflamación en el Aire Exhalado en la Predicción de las Exacerbaciones Asmáticas en los Niños

Van Vliet D, Alonso A, Dompeling E y colaboradores

PLos One 10(3), Mar 2015

El asma es la enfermedad crónica inflamatoria más frecuente en la población pediátrica. Sin embargo, diversos estudios epidemiológicos realizados en distintas partes del mundo pusieron de manifiesto que en muchos niños y adultos con asma, la enfermedad no está controlada a pesar del tratamiento farmacológico y de las guías internacionales disponibles para el abordaje óptimo de estos pacientes. El control del asma está determinado por los síntomas clínicos, la función pulmonar y las exacerbaciones agudas (EA). Estas últimas ocasionan un deterioro considerable de la calidad de vida, costos significativos para los sistemas de salud, y pérdida de la productividad laboral y del rendimiento escolar.

En la actualidad, el tratamiento del asma se basa en el control de la enfermedad determinado, a su vez, por los síntomas y la función pulmonar. Sin embargo, se sabe que estas variables no reflejan, de manera directa, el proceso inflamatorio subyacente, algo que sí se obtiene mediante la valoración de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO, por su sigla en inglés) y de los biomarcadores en el condensado de aire exhalado (CAE). Estos parámetros de inflamación de las vías aéreas se pueden conocer por medio de pruebas no invasivas, de manera que podrían ser muy útiles en el ámbito habitual y, especialmente, en el abordaje de los niños con asma. Algunos estudios han sugerido que el control del asma podría mejorar en gran medida si se tuvieran en cuenta estas mediciones.

En un estudio longitudinal previo (*Inflammation Asthma Monitoring, FLAME-study*), realizado en 40 niños con asma, los niveles de interleuquina (IL) 5 en el CAE y la acidez de este predijeron el riesgo de EA.

La FeNO es un marcador de inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Sin embargo, en diversos trabajos anteriores el ajuste del tratamiento, sobre la base de la FeNO, no redujo de forma considerable el número de EA. Es posible que el poder de predicción de este parámetro mejore si se lo utiliza en combinación con las características clínicas y los marcadores de inflamación en el aire exhalado.

En esta investigación, los autores analizaron el valor predictivo de la FeNO, de los marcadores de inflamación en el CAE y de su combinación en la predicción de las EA en niños con asma, y determinaron el valor predictivo de dichas variables, valoradas junto con las características clínicas, como los antecedentes atópicos, la hiperreactividad bronquial, la reversibilidad en respuesta a los broncodilatadores,

el control del asma y la dosis diaria de corticosteroides inhalatorios (CI).

Para este estudio observacional de cohorte se reunieron pacientes de 6 a 18 años con diagnóstico de asma realizado por un profesional. Todos los enfermos habían recibido atención ambulatoria en 2 centros de neumología pediátrica durante 6 meses como mínimo; todos los niños habían utilizado CI en el año anterior al estudio. El asma se definió según los criterios de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) y de las guías de la *Dutch Society of Pediatrics*: síntomas de asma y utilización de CI en el año previo al estudio, reversibilidad de la obstrucción bronquial luego de la inhalación de agonistas beta-2 adrenérgicos (aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF₁] del 9% o más del valor esperado) y presencia de hiperreactividad bronquial (caída de más del 20% del VEF₁ luego de la inhalación de histamina en una concentración de 8 mg/ml o menos).

El índice de EA fue el criterio principal de valoración. Los pacientes fueron controlados cada 2 meses; en cada visita se realizaron los mismos procedimientos. Los enfermos completaron el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) y realizaron una espirometría dinámica; se valoró la FeNO y se tomaron muestras del CAE.

El umbral que define el control del asma en el ACQ es de 0.75 puntos o menos; 0.75 a 1.5 puntos definen el asma parcialmente controlada, en tanto que más de 1.5 puntos reflejan el asma no controlada. Sin embargo, el abordaje terapéutico no se basó en los resultados del ACQ, sino en los criterios GINA (síntomas respiratorios en las 2 semanas previas al control y parámetros funcionales respiratorios durante la consulta médica).

La valoración de la FeNO siguió las recomendaciones de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS). En el CAE se determinaron los niveles de IL-1 alfa, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e IL-17, y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), mediante inmunoanálisis; además, se valoró la acidez. La espirometría dinámica se realizó según los criterios de la ATS/ERS; se tuvieron en cuenta el VEF₁, la capacidad vital forzada (CVF) y el flujo espiratorio máximo (FEM) al 50% de la CVF (FEM₅₀); todos se expresaron como porcentaje del valor esperado. Las valoraciones se efectuaron antes y 15 minutos después de la inhalación de agonistas beta-2 adrenérgicos, con la finalidad de determinar la reversibilidad de la obstrucción al flujo de aire. Los pacientes debían interrumpir el tratamiento con broncodilatadores de acción corta y de acción prolongada al menos 8 y 48 horas antes, respectivamente.

La hiperreactividad bronquial se estudió con la prueba de provocación con histamina, en concentraciones crecientes, desde 0.03 mg/ml hasta 16 mg/ml, a intervalos de 5 minutos. El VEF₁ se evaluó a los 30, 90 y 120 segundos, y se calculó su declinación respecto de los valores basales. La prueba se interrumpió cuando se comprobó una caída del VEF₁ del 20% (PC₂₀) o cuando se alcanzó la concentración máxima de histamina.



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Los pacientes registraron diariamente los síntomas (con un breve cuestionario basado en los criterios GINA) y realizaron la medición del VEF₁ con un dispositivo portátil. Las EA moderadas y graves se definieron según las últimas normativas de ATS/ERS. El tratamiento se ajustó de acuerdo con los criterios GINA y las pautas de la *Dutch Society of Pediatrics*; los valores de la FeNO, los marcadores en el CAE y los valores del VEF₁ obtenidos en el domicilio, no se tuvieron en cuenta para el ajuste de la terapia.

La evolución de cada paciente se conoció por medio de modelos condicionales en una secuencia de mediciones longitudinales. Para el presente trabajo, la probabilidad de EA entre la visita actual y la siguiente se analizó con 3 modelos. En el primero se incorporaron los niveles de las citoquinas en el CAE, la edad, el sexo, el centro participante y la presencia de EA en ese período; en el segundo se consideraron la FeNO, la reversibilidad de la obstrucción bronquial, la PC₂₀, la dosis diaria de CI, los antecedentes atópicos, el puntaje del ACQ, el sexo, la edad, el centro y la aparición de EA, en tanto que en el último modelo se analizaron todas las variables en conjunto.

Para el análisis, 11 pacientes seleccionados de manera aleatorizada (con 76 determinaciones) integraron la cohorte de validación; las 543 valoraciones restantes se incluyeron en la cohorte de prueba. Para los modelos de predicción se utilizaron los datos de esta última; posteriormente, la capacidad predictiva de los marcadores de inflamación se determinó en la cohorte de validación mediante el análisis del área bajo la curva (ABC). Asimismo, se aplicó el algoritmo del vecino más próximo (*k-nearest neighbors* [KNN]).

La muestra para el presente estudio estuvo integrada por 94 niños con asma asistidos en 2 centros. La mayoría de ellos tenían antecedentes atópicos e hiperreactividad bronquial grave a pesar del tratamiento, como dosis diarias moderadas de fluticasona (o equivalentes).

El 48% de los 94 participantes presentó una o más EA durante el estudio; 5 y 72 fueron graves y moderadas, respectivamente. El intervalo promedio entre la obtención del CAE y la aparición de EA fue de 33 días. Los marcadores de inflamación en el CAE y la FeNO mostraron una variabilidad significativa.

Los resultados del primer modelo demostraron claramente que la acidez del CAE y los marcadores de inflamación en el CAE no fueron factores predictivos precisos de EA. El valor del ABC para este modelo fue del 47%, en tanto que el del segundo modelo, con la inclusión de la FeNO y las características clínicas, fue del 54%. El agregado de más factores predictivos mejoró el rendimiento de los modelos; el ABC del tercer modelo fue del 59%. Incluso así, la utilidad de todos los modelos fue limitada y los intervalos de confianza del ABC incluyeron el valor arbitrario de 50% en todos los modelos. Cuando se utilizó el algoritmo KNN se obtuvieron resultados similares. El tercer modelo, más complejo, fue el de mayor rendimiento en este escenario, con una predicción correcta global del 52% en la cohorte de validación.

En el presente trabajo se analizó la capacidad de los marcadores de inflamación en el aire exhalado (acidez del CAE, citoquinas proinflamatorias en el CAE y la FeNO), en combinación con las características clínicas, para la predicción de las EA en niños con asma. Si bien el poder discriminatorio aumentó cuando se utilizaron los marcadores en el aire exhalado y las características clínicas (reversibilidad en respuesta a los broncodilatadores, PC₂₀ y dosis diaria de CI), la FeNO y los parámetros clínicos no se asociaron con beneficios adicionales respecto de los marcadores de inflamación en el aire exhalado. El ABC para el modelo que consideró todas las variables fue de sólo 59%, de modo que la valoración de la FeNO y de los marcadores de inflamación en el CAE cada 2 meses no fue útil para anticipar EA.

Los resultados del presente trabajo se compararon con los de investigaciones previas que analizaron estos u otros marcadores de inflamación.

La escasa capacidad predictiva de las citoquinas inflamatorias en el CAE fue contraria a los hallazgos referidos por Robroeks y colaboradores, quienes observaron que los niveles de IL-5 y el pH del CAE predijeron las EA en 40 niños con asma (*FLAME-study*); las diferencias podrían obedecer a los distintos métodos utilizados en las determinaciones de los marcadores de inflamación en el CAE.

Baraldi y colaboradores analizaron los niveles de los cisteinil-leucotrienos (Cis-LT) en el CAE al inicio de las EA, antes y después del tratamiento con corticosteroides durante 5 días; refirieron una reducción significativa de los Cis-LT luego del tratamiento con prednisona. Los autores recuerdan que los Cis-LT se sintetizan tanto en la respuesta precoz como en la respuesta inflamatoria tardía. Debley y colaboradores midieron los niveles de Cis-LT en el CAE de niños con asma durante las EA y 1, 2 y 4 semanas después del alta. La concentración de Cis-LT en el CAE no fue útil para discriminar los períodos estables de las EA. En otro trabajo, la concentración de peróxido de hidrógeno, un marcador de estrés oxidativo, no se modificó de manera sustancial luego del tratamiento con corticosteroides y broncodilatadores en comparación con los valores registrados durante las EA.

En un estudio se midieron los niveles de IL-8 e IL-5 en el esputo durante la recuperación de EA y 2 semanas después en niños con asma. La IL-5 sólo fue detectable en el 29% de las muestras de esputo recogidas durante las EA y no se registraron cambios significativos en los niveles de IL-5 en el curso de éstas. En coincidencia, en el estudio actual, la IL-5 no fue un parámetro útil para predecir EA. Por el contrario, en el ensayo mencionado, la concentración de IL-8 en el esputo disminuyó considerablemente luego de la recuperación de la EA, un hallazgo que no se observó en el CAE en el presente trabajo.

La falta de poder predictivo de la FeNO coincide con las observaciones de un estudio anterior y de un metanálisis; no obstante, en un trabajo controlado reciente, el tratamiento basado en la FeNO se asoció con efectos favorables en la evolución de la

enfermedad. Sin embargo, los hallazgos en conjunto, incluso los obtenidos en la presente ocasión, sugieren que la FeNO no es un marcador útil para predecir el riesgo de EA en los niños con asma.

Dado que los métodos aplicados en la presente investigación no son invasivos y pueden realizarse con facilidad en la población pediátrica, los estudios futuros están fuertemente justificados. En dichas investigaciones se deberán perfeccionar las metodologías para las determinaciones de los niveles de citoquinas en el CAE y establecer el intervalo óptimo entre las valoraciones.

Los resultados del presente trabajo indican que la capacidad de la FeNO y de los marcadores de inflamación en el CAE, de forma separada o combinada, para la predicción de EA en los niños con asma es limitada. Los hallazgos referidos en el estudio FLAME no se pudieron confirmar en esta cohorte externa de validación, probablemente como consecuencia de las distintas metodologías aplicadas en el análisis del CAE. Los autores concluyen haciendo hincapié en la necesidad urgente de mejorar el análisis químico de los marcadores inflamatorios en el CAE.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148266



+ Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3 (2015) 29

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P..... Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Protocolo de actuación en las enfermedades...	● Dr. A. Salcedo Posadas. Hospital Maternoinfantil Gregorio Marañón, C/ Dr. Castelo, 47, 28009, Madrid, España
1	Mejora en los Resultados en Cáncer de Pulmón...	● Dr. C. Rolfo. Antwerp University Hospital Department of Oncology, Edegem, Bélgica
2	Luces y Sombras de la Ventilación Mecánica...	● Dr. J. L. López-Campos. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario, Universidad de Sevilla, Virgen del Rocío, Sevilla, España
3	Reducción del Volumen por Endoscopia...	● Dra. D. Gompelmann. Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg Amalienstr, 5 69126 Heidelberg, Alemania
4	Estrategias de Tratamiento Antibacteriano...	● Dr. D. F. Postma. Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos
5	Neumonías Intersticiales Idiopáticas: Correlación...	● Dr. M. A. Kadoch. Department of Radiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE.UU.
6	Síntomas Sugestivos de Cáncer de Pulmón	● Dr. L. Birt. Department of Public Health & Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido
7	Diagnóstico de la Neumonía Intersticial	● Dr. W. A. Wuyts. Unit for Interstitial Lung Diseases, Department of Pulmonary Medicine, University Hospitals Leuven, Leuven, Bélgica
8	Pautas para el Uso Apropiado...	● Dr. B. Alcázar-Navarrete. Neumología, Área integrada de Gestión de Medicina, Hospital de Alta Resolución de Loja APES, Hospital de Poniente, Granada, España
9	Utilidad de los Nuevos Marcadores de Inflamación...	● Dr. E. Dompeling. Department of Pediatric Pulmonology, School for Public Health and Primary Care (CAPHRI), Maastricht University Medical Centre (MUMC+), Maastricht, Países Bajos

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Medicina Respiratoria 3 (2015) 30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿En qué etnia se observan mayores tasas de mutaciones que activan el EGFR?	A) Caucásicos. B) Asiáticos. C) Europeos. D) Africanos.
2	¿Cuáles son las indicaciones de la ventilación no invasiva en el ámbito de atención de urgencia?	A) La enfermedad pulmonar obstructiva crónica con insuficiencia respiratoria hipercápnica. B) El edema pulmonar cardiogénico. C) El síndrome de dificultad respiratoria aguda. D) Todas ellas.
3	¿Qué factor afecta principalmente la calidad de vida de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?	A) La disnea. B) La hipotensión ortostática. C) La taquicardia. D) La somnolencia diurna.
4	¿Cuál es la estrategia preferida de tratamiento antimicrobiano en los enfermos con diagnóstico presuntivo de neumonía extrahospitalaria, ingresados en la sala de guardia?	A) La administración de betalactámicos. B) La administración de betalactámicos más macrólidos. C) La administración de fluoroquinolonas. D) Todas se asocian con la misma eficacia.
5	¿Cuál de las siguientes formas de neumonía intersticial idiopática se asocia con el pronóstico más desfavorable?	A) La neumonía intersticial aguda. B) La neumonía intersticial no específica. C) La neumonía intersticial usual. D) La neumonía intersticial descamativa.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Asiáticos.	Se estima que del 40% al 60% de los individuos asiáticos, del 15% al 20% de los caucásicos y el 30% de los latinoamericanos con CPNP portan mutaciones que activan el EGFR.	B
2	Todas ellas.	Estas son algunas de las indicaciones de la ventilación mecánica no invasiva.	D
3	La disnea.	La calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad es afectada por la disnea en ejercicio, asociada con la contracción bronquial irreversible y la hiperinsuflación pulmonar dinámica.	A
4	Todas se asocian con la misma eficacia.	La estrategia que consiste en la monoterapia con agentes betalactámicos no es inferior a aquella que combina estos fármacos con macrólidos y a la terapia con fluoroquinolonas, en términos de la mortalidad a los 90 días, la duración de la internación y la incidencia de complicaciones.	D
5	La neumonía intersticial aguda.	La neumonía intersticial aguda es la forma de neumonía intersticial idiopática, asociada con el pronóstico más desfavorable.	A