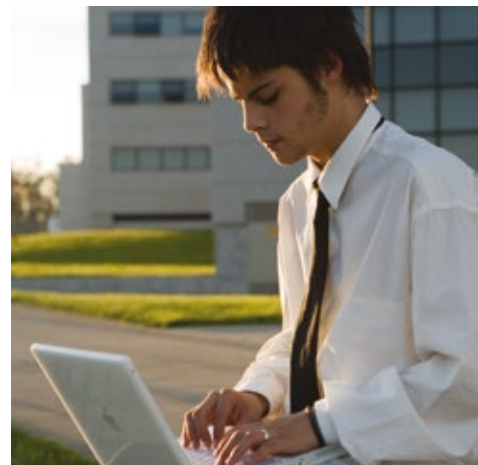


GALICIA CLÍNICA

Volumen 74
Número 1
Marzo 2013





Miro esta provincia e vexo futuro



Mirar A Coruña é ver unha provincia medrar. Unha provincia que mira ao futuro con investimentos para o desenvolvemento, que aposta polo crecemento sostible e a conservación do medio ambiente. Que traballa cada día para garantir a igualdade de oportunidades fomentando a cultura, a educación, o turismo e a conservación do patrimonio. Un valor de hoxe para facer fronte aos retos de mañá. **Mirar a provincia da Coruña é ver futuro.**



**DEPUTACIÓN
DA CORUÑA**

GALICIA CLÍNICA

Revista oficial da Sociedade Galega de Medicina Interna (SOGAMI)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano

Director:
Fernando de la Iglesia Martínez

Directores adjuntos:
Ricardo Nicolás Miguel
Héctor Meijide Miguez

Comité editorial
Melchor Álvarez de Mon
Emilio José Casariego Vales
Alfonso Castro Beiras
María de los Angeles Castro Iglesias
José Antonio Díaz Peromingo
Fernando Diz-Lois Martínez
Ovidio Fernández Álvarez
Ricardo Fernández Rodríguez
Carlos González Guitián
Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Luís Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Fernando Antonio de la Iglesia Martínez
Pedro Mardomingo Varela
Manuel Noya García
José Domingo Pedreira Andrade
Roberto Pérez Álvarez
Albino Pérez Carnero
Ramón Rabuñal Rey
María del Pilar Rozas Lozano
Pascual Sesma Sánchez
Antonio Torre Carballada

Comité científico
Mercedes Bal Alvaredo
Arturo Cabarcos Ortiz de Barrón
José Luis Díaz Díaz
Elena Fernández Bouza
Manuel Fernández Muínelo
Javier de la Fuente Aguado
Juan Carlos García García
María José García Pais
Juan Antonio Garrido Sanjuán
Arturo González Quintela
José Masferrer Serra
Enrique Miguez Rey
Rafael Monte Secades
Julio Montes Santiago
Francisco Luis Lado Lado
Victor Manuel López Mourino
Vicente Lorenzo Zúñiga
Antonio Pose Reino
Isidro Rodríguez López
María Dolores Suárez Sambade

Junta Directiva de la SOGAMI
Julio Montes Santiago (Presidente)
Arturo González Quintela (Vicepresidente)
Viviana Rodil Rodil (Secretaría/Vocal MIR)
José Antonio Díaz Peromingo (Tesorero)
José Luis Díaz Díaz (Vocal Coruña)
José Álvaro Fernández Rial (Vocal Ferrol)
María del Carmen Martínez Rey (Vocal Santiago)
María José García Pais (Vocal Lugo)
Antonio Javier Chamorro Fernández (Vocal Ourense/Web Meiga)
José María de Lis Muñoz (Vocal Pontevedra)
Martín Rubianes González (Vocal Vigo)
José Lopez Castro (Vocal Hospital Comarcal de O Barco de Valdeorras)
Juan José González Soler (Vocal Hospital Comarcal de Verín)
Javier de la Fuente Aguado (Vocal formación)
Fernando de la Iglesia Martínez (Director Galicia Clínica)
José Carlos Ulloa Abad (Secretaría Técnica)

Fotografía portada: Yolanda Carbajales

Edita: SOGAMI
ISSN: 0304-4866
Depósito legal: C 3533-2008
www.galiciaclinica.info
ISSN: 1989-3922
www.meiga.info



Índice

Summary

Contenido

EDITORIAL

4 Unos retazos de luz para una crisis interminable

Glimmering Lights Amid Endless Crisis
Montes Santiago J

ORIGINAL

9 Impacto económico del aviso temprano y manejo de bacteriemias por medicina interna en un hospital general

Economic impact of early report and management of bacteremia by internal medicine in a secondary care hospital
Castellanos Monedero JJ, Rodríguez Rojas L, Franco Huertas M, Galindo Andújar MA, Huertas Vaquero M, Asensio Egea MA, Barbera Farre JR, Carranza González R

REVISIÓN

13 Una mirada general a las enfermedades pulmonares intersticiales y una específica a la fibrosis pulmonar idiopática

A general overview of interstitial lung diseases with special focus on idiopathic pulmonary fibrosis.
Marcos P.J, Montero C, Otero González I

CASOS CLÍNICOS

23 Patrón de Brugada tipo II desencadenado por fiebre secundaria a una pielonefritis aguda por Enterobacter aerogenes

Brugada pattern type II triggered by fever secondary to acute pyelonephritis by Enterobacter aerogenes.
García García G, González García S, Magro Ledesma D, Aranda López C

25 Malária grave secundária a co-infecção por Plasmodium falciparum e Plasmodium ovale

Severe malaria caused by co-infection by Plasmodium falciparum and Plasmodium ovale
Ribeiro E, Oliveira E, Melo M, Xavier B

29 Infecção pulmonar por rhodococcus equi em doente VIH+. A proposito de um caso clínico

Lung infection by rhodococcus equi in hiv+ patient. A case report
Faria J, Simões J, Eiras E, Furtado A

33 Necrose tubular aguda e anemia grave após uso intermitente de rifampicina

Acute tubular necrosis and severe anemia after intermittent use of rifampicin
Santos E, Dias C, Dias P, Almeida J

36 Telangiectasia hemorrágica hereditária: melhora dramática após terapêutica com talidomida

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: dramatic improvement after therapy with thalidomide
Ribeiro E, Oliveira E, Bastos I, Seabra C

IMÁGENES EN MEDICINA

39 Osteoartropatía hipertrófica en paciente con carcinoma epidermoide de pulmón

Hypertrophic osteoarthropathy in a patient with epidermoid lung cancer
Zhilina S, Fernandez M

TESIS DOCTORAL

41 Terapia deplectiva de células B en el Lupus Eritematoso Sistémico. Análisis de la eficacia y seguridad en pacientes graves y/o refractarios

B cell depletive therapy in Systemic Lupus Erythematosus. Analyse of efficacy and safety in severe and/or refractory patients
Díaz Lagares C

42 Normas de publicación Fe de erratas

Unos retazos de luz para una crisis interminable

Glimmering Lights Amid Endless Crisis

Julio Montes Santiago^{1,2}

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. SERGAS. Vigo

²Presidente de la SOGAMI

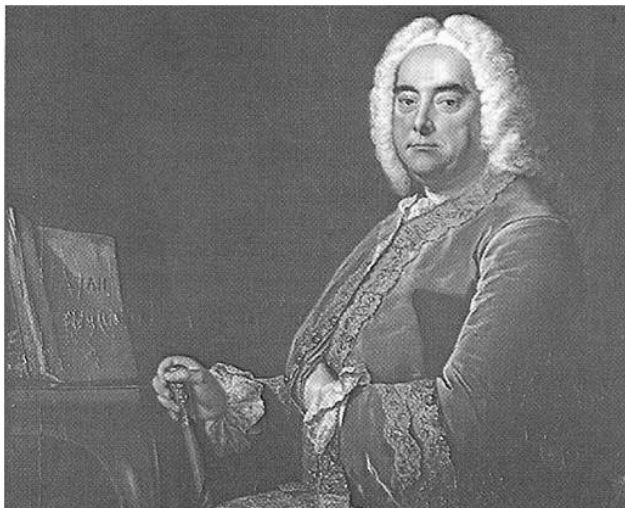


Figura 1. Georg Friedrich Händel

Hace 272 años, en 1741, George Frederic Haendel (Figura 1) se encontraba exhausto. Repetidos ataques de gota y varios ictus, de los cuales se había recuperado casi milagrosamente, habían mermado, sin embargo, su ánimo y su salud. Una sensación de lasitud, de agotamiento, de que la inspiración se volvía irremediabilmente esquiva, le atenazaba. Además ahora, como si fuera una burla del destino, un oscuro poeta admirador -Jennens- le mandaba una obra confiando que la musicara. Desfallecía. La muerte era cada vez más un agradable pensamiento. Casi sin darse cuenta abrió el sobre remitido por su admirador. Era para un oratorio. Sus últimos oratorios habían fracasado. Este llevaba por título *El Mesías*. Comenzó a leer: *Consolaos...* Así comenzaba. *Así habló el Señor...* De repente algo cambió en su interior y en su alma se desbordó la música. Ella, tan huidiza, ahora pareció colmar todos los repliegues y comenzó a escribir, febril, incansable -*Aleluya, Aleluya, Aleluya...*-, hasta completar la obra en solo tres semanas. Quiso estrenarla en Dublín, la ciudad que le había acogido con cariño. Y allí estrenó *El Mesías*. Fue un acontecimiento. Al día siguiente volvió a representarse. Más de 700 personas abarrotaban hasta los topes el humilde teatro. Lo nunca visto. Y el silencio era sepulcral. En los 27 Aleluyas finales -*King of Kings, and Lord of Lords, for ever and ever...*-

Haendel agradecía a Dios la inspiración, y a aquellas gentes su confianza. Con gratitud, la recaudación de todo aquello fue para los miserables, los pobres, los enfermos del hospital Mercier... Unos días después se estrenó también en Londres, en presencia de la familia real. Desde entonces, *El Mesías* siempre se escucha allí de pie. Los Aleluyas quedan flotando y la gloria de Haendel permanece imperecedera¹.

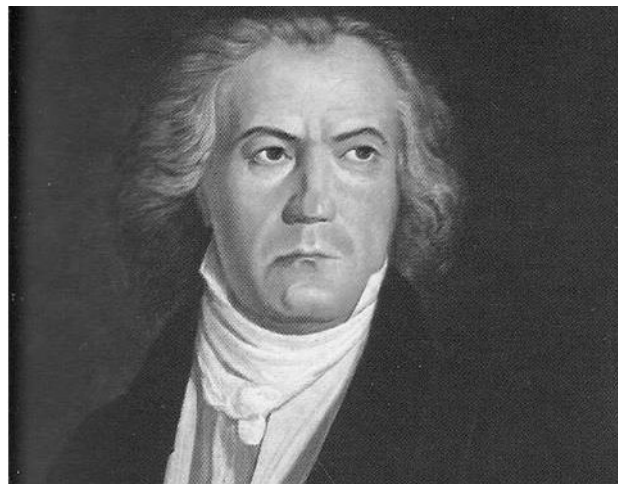


Figura 2. Ludwig van Beethoven

Hace 190 años, en 1823, Beethoven (Figura 2) también se encontraba desesperado. Sordo desde hace incontables años, considerado una reliquia antidiluviana por muchos, huraño, mal vestido, misántropo, abandonado de su higiene personal, con múltiples achaques... Parece que el destino, del que había dicho con frecuencia que era preciso agarrar por el cuello para evitar que nos aplaste, se tomaba ahora cumplida revancha. La depresión, el olvido o el suicidio parecían la salida lógica para aquel hombre. Sin embargo, todavía en su interior quedaban rescoldos que pudieran inflamarse. Olvidando todos sus males buscó inspiración en otra obra emocionante de su compatriota Schiller, la *Oda a la Alegría*. "Ven, canta, sueña cantando, vive soñando el nuevo sol, en que los hombres volverán a ser hermanos...". Y se aplicó a hacerla clamar por los coros y la música. La noche del 7 de mayo de 1824 la humanidad estupefacta contempló el milagro. La contralto Caroline Unger

“El siglo XXI está intentando aprender y rehacerse de los errores del XX”

volvió delicadamente al sordo maestro de cara al público. Beethoven, que dirigía la orquesta, estaba incapacitado para apreciar la sublime música. Pero el Teatro Imperial de Viena estallaba en atronadores aplausos. Acababa de producirse uno de los momentos estelares de la humanidad. Era la primera audición de la *Novena Sinfonía*².



Figura 3. Albert Einstein

Hace 100 años, en 1913, Einstein (Figura 3) había llegado a su límite personal e intelectual y se internaba en su particular crisis. Estaba embarcado en intentar ampliar su Teoría de la Relatividad. Trabajaba en una hipótesis *-Entwurf, el Esbozo o Diseño-*, pero había llegado a un sitio sin salida; las ecuaciones planteadas no hallaban la solución. Además, su relación con su esposa Mileva se había deteriorado hasta un punto intolerable. De hecho, terminaría en divorcio pocos años más tarde. Sus hijos en Zurich se preguntaban frecuentemente por qué el padre ausente en Berlín no acudía a visitarlos. Poco a poco, con mucho esfuerzo, comprendió que debía abandonar el *Esbozo* y explorar otras alternativas. Por fin, al final de 1915 encontraba las soluciones matemáticas para la Teoría de la Relatividad General. Aunque para ello debió recibir la ayuda del famoso matemático David Gilbert. El mundo asistía estupefacto al nacimiento

de tal revolución científica. Cuatro años después un eclipse solar confirmaba sus predicciones. Einstein era catapultado a la inmortalidad³.

Hace 84 años, en 1929, el mundo occidental parecía haber terminado. El crack de la bolsa de Nueva York se había extendido rápidamente por todo el mundo civilizado. Miseria, suicidio, depresión, agitaciones, incertidumbre... También el mundo del arte se encontraba perplejo tras el fin abrupto de la *Belle Epoque* y los felices 20. En estado de shock, todo el mundo se preguntaba que iba a ser de la creación artística. El talento parecía haber sido asesinado. Sin embargo, esta humanidad logró bucear en sí misma y se regaló de nuevo un renacimiento increíble y multicultural: Klee, Dalí, Mondrian, John Cage, Miró, Man Ray, Kandinsky, Siqueiros, Rivera, Frida Kahlo... Otra vez la luz aparecía en el final del tortuoso camino⁴.



Figura 4. Detalle del Guernica. Pablo Picasso

Hace 75 años, en 1937, la aviación alemana consumaba el bombardeo de una ciudad vasca. Ante este horror, Picasso se encerraba durante meses en un ático de la Rue des Grands Agustins, en París. Allí, superando sus crisis personales, alumbraba la creación más paradigmática del siglo XX: el *Guernica*⁵ (Figura 4). Al principio incomprendida por algunos, que la tachaban de poco comprometida, o criticada por otros, que la hallaban críptica, dicha obra se acabaría erigiendo en el alegato más definitivo contra todas las formas de violencia y contra todos los horrores de la guerra. Aunque lo peor aún estaba por venir y poco tiempo después comenzaría la IIª Guerra Mundial. Pero, tras esta purificación, otra vez el arte renacería de las cenizas. En Norteamérica (p.ej.) el surrealismo abstracto surgiría con incontenible empuje, con Jackson Pollock o Willem De Kooning como abanderados, y Haring, Basquiat o Andy Warhol y el Pop Art como discípulos aventajados.

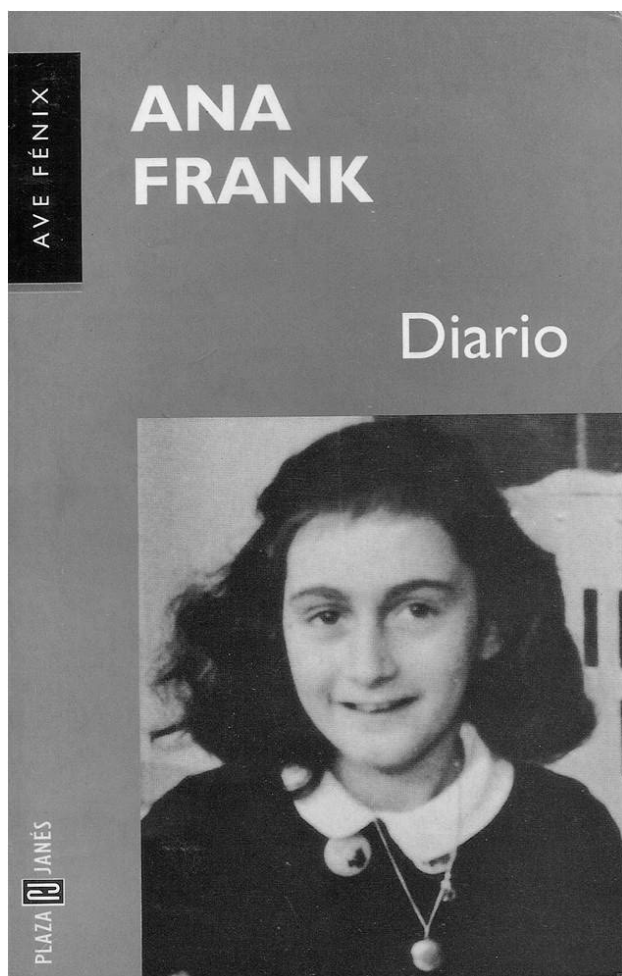


Figura 5 El diario de Ana Frank

Hace 58 años, en 1945, uno de los momentos más críticos de la humanidad, moría de tifus en un campo de concentración una muchacha de apenas 16 años. Se llamaba Ana Frank. Moría la persona pero

nacía una esperanza. Su Diario sigue manteniéndola enhiesta (Figura 5). Nelson Mandela, desde su prisión sudafricana en el Apartheid, afirmará con convicción: *“Para algunos de los que estuvimos [prisioneros] en Robben, la lectura del Diario de Ana Frank supuso un gran aliento”*. Y Ana había dejado escrito en él, apenas unos meses antes de ser deportada al lugar donde morirá: *“No pienso ya en la miseria sino en la belleza que sobrevivirá[...]. El que es feliz puede hacer felices a los demás. El que no pierde el valor y la confianza no se morirá nunca de pena”*⁵⁶



Figura 6. Tears in Heaven. Eric Clapton

Hace 12 años, en 1991, Eric Clapton, el talentoso músico y guitarrista inglés, atravesaba también su profunda crisis personal. Su hijo Conor, de 4 años, moría en un desgraciado accidente, al caer por la ventana de un rascacielos de Nueva York. Sumido en la desesperación, recogió su dolor, lo incubó en sus entrañas y lo engendró hecho música en la conmovedora *Tears in Heaven* (*Lágrimas en el cielo*) (Figura 6). Considerada por muchos una de sus mejores canciones, aún hoy siguen resonando íntimamente y estremeciendo las preguntas al hijo ya irremediamente arrebatado: *Would you know my name if I saw you in heaven? ¿Recordarás mi nombre, cuando te vea en el cielo?... And I know there'll be no more tears in heaven... Y sé que no habrá más lágrimas en el cielo*⁷.

Hace 9 meses, en mayo de 2012, tras una larga noche de insomnio, velando el inquieto descanso de mi madre enferma –que moriría sólo una semana después– escribí estas líneas, para hacerme presente en el futuro tales momentos, cuando el camino de la vida se empinara: *“El sufrimiento y la crisis pueden ser como un vendaval que deje todo desnudo, pero cuando se sobrevive, ocurre como las lapas adheri-*

das a las rocas, son ya la misma roca y han adquirido su fuerza para afrontar temporales futuros”.



Figura 7. Objetivo confianza. Edurne Pasabán

Hace 9 semanas, en diciembre de 2012, Edurne Pasabán, la conocida alpinista vasca y primera mujer en coronar los 14 *ochomiles* sin oxígeno, acaba de publicar un libro -escrito en colaboración con Angélica del Carpio- titulado *Objetivo confianza* (Ed. Conecta). (Figura 7). Y es significativo porque lo escribe reflexionando sobre una experiencia fallida: la expedición de 2011 al Everest. Ella misma reconoce que versa sobre “una historia de aprendizaje que trata de sacar la parte positiva de los errores”^{8a}. Podría haber elegido cualquiera de sus grandes triunfos, pero eligió esta expedición que acabó en fracaso rotundo: el tiempo infernal, el cansancio, el hastío, quizás la mala planificación, con el final de la desastrosa bronca mediática con Juanito Oiarzábal, sobre los pormenores de un rescate... Tales circunstancias no permitieron el éxito de dicha expedición, pero la lección final queda clara: quien no se arriesga nada gana. Pues bien, en las entrevistas de promoción de su obra llega a afirmar: “El libro no ofrece una receta mágica... Me encantaría dar un mensaje alentador, pero a veces hasta a mí me falta la confianza...”^{8b}.

Amigos, hoy os escribo esto porque yo también necesito una mano, -“with a little help from my friends”, “con una leve ayuda de mis amigos”-, como muchos hemos tarareado con la conocida canción de los Beatles. Me dirijo a vosotros pero fundamentalmente también a mí mismo, para no desfallecer, para seguir en la brecha cuando todo parezca baldío, para -como Beethoven- *si no es posible encontrar la alegría en esta tierra, seguirla buscando más allá de las estrellas...* Desde hace tiempo estoy convencido de que es imposible superar solos las crisis; nos necesitamos unos a otros. Estas reflexiones son de agradecimiento porque cuando ya no

veo la ruta, siempre hay algunos de vosotros que, como el camarada alpinista en la cordada o el compañero ciclista que se acerca con el agua, seguís animándome y mostrando el camino.

Gracias a vuestro entusiasmo siguen celebrándose las reuniones del Grupo GRIVA y publicando sus ponencias; el Grupo de Alcoholismo completada ya su base de datos de la encefalopatía de Wernicke; el Grupo de Infecciosas sigue celebrando sus Seminarios; acaba de celebrarse la Reunión del grupo Nacional y tiene nuevos proyectos el Grupo de Autoinmunes; el Grupo de Insuficiencia Cardíaca organiza sesiones interdisciplinarias con Cardiología; se establecen estrategias de colaboración para elaborar protocolos en procesos pluripatológicos con disciplinas como Cardiología, Neumología, Atención Primaria, Enfermería... Para el año que viene están aseguradas ya las reuniones de Internistas Noveis, organizadas por el Grupo de Formación. Continúan celebrándose las Sesiones interhospitalarias. Tengo ya el ofrecimiento para reanudar las reuniones formativas en los Hospitales Comarcales. *Galicia Clínica*, a pesar de las dificultades, continúa con su singladura, etc. Y tantas otras cosas que seguramente por mi mala cabeza no puedo recordar ahora...



Figura 8. El hombre en busca de sentido. Victor Frankl

Arrecian los tiempos pero todos ellos nos hacen mirar con esperanza al futuro. Esta crisis parece interminable pero no es, ni mucho menos, la peor, ni será la última. El siglo XXI ha comenzado con el horror del 11 de septiembre, la tragedia ecológica y humana del *Prestige* y la Guerra de Irak, pero también se inició con el heroísmo de policías y bomberos que perecieron tratando de ayudar a sus semejantes; con ese ejemplo extraordinario que constituyó el voluntariado de gentes venidas de todas partes y que dibujaron una marea blanca de solidaridad en las playas de Galicia; con el rechazo unánime de la comunidad internacional a la Guerra de Irak, etc.⁹.

El siglo XXI está intentando aprender y rehacerse de los errores del XX. Como sostiene el psicólogo experimental y científico evolucionista de Harvard, Steven Pinker, y Eduard Punset repite incansablemente¹⁰, este tiempo nuestro es el de menor violencia en la historia de la Humanidad. Aunque a veces nos parezca que esta ha aprendido muy poco de su reciente historia. Por eso, independientemente de las creencias filosóficas o religiosas de cada cual, esta es todavía una época de esperanzas. Y en las presentes fechas, son tiempos de reencuentros, de veladas entrañables, de sueños de futuros mejores...

Por ello quiero terminar recordando unas palabras que siempre fueron estimulantes para mí. Y quizá pueden ayudar a alguno. Fueron pronunciadas tras superar angustiosas crisis personales y contemplar espantosas catástrofes colectivas. Victor Frankl,

psiquiatra austriaco de origen judío, discípulo de Freud y profesor de Psiquiatría en las Universidades de Viena y San Diego relata en la obra *El hombre en busca de sentido*, (Figura 8), sus experiencias como sobreviviente de un campo nazi de exterminio. El libro acaba con la siguiente reflexión sobre la condición humana: “*Nuestra generación es realista, pues hemos llegado a saber lo que es realmente el hombre. Después de todo, el hombre es ese ser que ha inventado las cámaras de gas de Auschwitz, pero también es el ser que ha entrado en esas cámaras con la cabeza erguida y el Padrenuestro o el Shemá Israel en sus labios*”¹¹.

Bibliografía

1. Zweig S. La resurrección de Georg Friedrich Haendel. En: Momentos estelares de la humanidad (Trad. B. Vias Mahou). Acatilado: Barcelona, 2002. pp. 95-120.
2. Montes Santiago J. El coleccionista de cráneos célebres. Maturana: Barcelona, 2007, p. 102.
3. Sánchez Ron JM. Albert Einstein: su vida y su obra. Monografías de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza, 2005; 27: 11-24.
4. Cancho M. El “Guernica” cumple 75 años. Europa 2012; 110: 13-14.
5. Royuela S. El Guernica. Picasso y los horrores de la guerra. Memoria de la Historia 2012; 46: 71-80.
6. Frank, Ana. Diario. 7ª ed. (Trad. DJ. Puls). Plaza & Janés: Barcelona, 1993. (Publicación original, 1983).
7. Tears in heaven (by Eric Clapton). Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/Tears_in_Heaven (acceso 02/12/2012).
8. a) Agencia EFE. Pasabán hace un repaso a sus errores en el libro “Objetivo confianza”. Disponible en: <http://www.noticiasdenavarra.com/2012/12/06/deportes/montanism/pasaban-hace-un-repaso-a-sus-errores-en-el-libro-objetivo-confianza>. b) Mengual M. Entrevista a Ederne Pasabán. El Mundo, 02/12/2012. Disponible en www.elmundo.es (acceso 02/12/2012).
9. Montes Santiago J. Tabaco y medios de comunicación. Una atracción fatal. Copiart: Vigo, 2003.
10. Santamaría G. Steven Pinker. La evolución pacifista. Redes para la Ciencia 2012; 33: 42-45.
11. Frankl VE. El hombre en busca de sentido. (Trad. Diorki). 5ª ed. Herder: Barcelona, 1984. (Publicación original, 1962).

Impacto económico del aviso temprano y manejo de bacteriemias por medicina interna en un hospital general

Economic impact of early report and management of bacteremia by internal medicine in a secondary care hospital

Jesús Javier Castellanos Monedero¹, Lourdes Rodríguez Rojas¹, María Franco Huertas¹, María Angeles Galindo Andújar¹, María Huertas Vaquero², María Angeles Asensio Egea², José Ramón Barbera Farre¹, Rafael Carranza González²

¹Servicio de Medicina Interna, ²Microbiología. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real

Resumen

Objetivo: Analizar el impacto del aviso temprano de bacteriemias en la estancia media hospitalaria y el ahorro económico que esto supone.

Material y Métodos: desarrollamos un estudio de cohortes en el Hospital General La Mancha Centro, comparando los datos de 166 pacientes con aviso temprano de hemocultivos positivos en 2010 frente a los 128 hemocultivos positivos de 2009 en los que no se realizó aviso temprano.

Resultados: La estancia media hospitalaria en 2010 aplicando la estrategia de aviso temprano fue de 19,47 días y la estancia media en 2009 fue de 28,67 días. Existe una diferencia media de 9,2 días menos de ingreso a favor de los avisos tempranos realizados en 2010 ($p=0,032$). El coste medio de la estancia hospitalaria en nuestro hospital en todos los servicios, excepto Pediatría y Cuidados intensivos, es de 650 euros/día. Por tanto, el ahorro obtenido por paciente es de 5.980 euros.

Conclusiones: El aviso temprano de hemocultivos clínicamente relevantes y recomendaciones del internista disminuye la estancia media hospitalaria, lo que supone un ahorro económico importante.

Palabras clave: Hemocultivos. Aviso temprano. Estancia media hospitalaria.

Abstract

Objectives: To analyze the impact of early warning of bacteremia in the mean hospital stay and the cost savings that this strategy entails.

Material and Methods: We developed a cohort study at Hospital General La Mancha Centro, confronting data from 166 patients with early report of clinically relevant bacteremia in 2010, with those of 128 positive blood cultures obtained in 2009 in which early report strategy was not applied.

Results: The mean hospital stay in 2010 applying the early report strategy was 19.47 days and the mean stay in 2009 was 28.67 days. There was a mean difference of 9.2 days favouring early report of bacteremia conducted throughout 2010 ($p=0,032$). The mean cost of hospital stay at our center for all services, excluding Paediatrics and Intensive Care Unit, is 650 euro/day. Therefore, the cost-saving benefit obtained per patient amounts to 5.980 euro.

Conclusions: Early notice and internist management of clinically relevant blood cultures decreases length of hospital stay, which is an important economic saving.

Keywords: Blood cultures. Early warning. Mean hospital stay.

Introducción

Los hemocultivos son la herramienta diagnóstica que nos ayuda a identificar las bacterias u hongos implicadas en las bacteriemias o fungemias. En las últimas décadas el número de bacteriemias por cada 100.000 habitantes/año se ha incrementado. Actualmente se estima una incidencia de bacteriemia y fungemia entre 3 a 28 episodios por cada 1.000 ingresos¹.

La bacteriemia supone la cuarta causa de fiebre intrahospitalaria, después de la infección urinaria, respiratoria y la asociada a catéter. Es una de las principales causas de aumento de estancia hospitalaria, ya sea adquirida en la comunidad o nosocomial². En la actualidad se está evaluando un nuevo tipo de bacteriemia, que es la relacionada con cuidados médicos. En los estudios donde se ha evaluado se muestra que tiene un comportamiento similar a las dos anteriores^{3,4}.

Normalmente, desde la extracción del hemocultivo por fiebre hasta la obtención de un resultado con antibiograma, el médico prescribe un tratamiento antibiótico empírico y no recibe información acerca de ese hemocultivo hasta la identificación definitiva de la bacteria u hongo causante. Esto supone un retraso en el inicio de tratamiento antibiótico ade-

cuado, con un posible incremento de estancia hospitalaria y de inadecuación de tratamiento antibiótico⁵.

Existen también diferentes formas de aviso de estas bacteriemias por parte de los Servicios de Microbiología a los facultativos responsables del paciente: aviso temprano mediante llamada telefónica, comunicación mediante un informe con recomendaciones de tratamiento, o no emitiendo aviso hasta disponer de una bacteria tipificada y su antibiograma. Se han publicado diferentes trabajos que analizan este tipo de avisos. Estudian el descenso de estancia hospitalaria, número de *exitus* o el ahorro económico por cambio de antibiótico⁶.

En nuestro trabajo nos proponemos analizar si existe disminución de la estancia media por el aviso temprano de los hemocultivos, y si esta medida supone un ahorro económico, es decir, si es un método coste-efectivo.

Material y métodos

Desarrollamos nuestro trabajo en el Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan, con un número total de 350 camas y que da asistencia a una población de 240.000 personas. Se han reclutado todos los pacientes

que no estuvieran ingresados en la unidad de Cuidados Intensivos ni en Pediatría.

Periodo de estudio y selección de los pacientes

Hemos recogido de forma prospectiva los pacientes que presentan hemocultivo positivo de enero a diciembre de 2010. Hemos considerado hemocultivo positivo al aislamiento microbiológico en los cuatro botes de hemocultivo si se trataba de un coco Gram positivo y al aislamiento en al menos uno de los botes si se trataba de un bacilo Gram negativo.

Recogimos de forma retrospectiva los hemocultivos de enero a diciembre de 2009 y revisamos la historia clínica para ver si el hemocultivo había sido considerado clínicamente relevante por el médico encargado de la asistencia a ese paciente. Se excluyeron de este periodo aquellos hemocultivos que fueron informados posteriores al alta hospitalaria o los que no fueron considerados relevantes por el médico responsable. En ninguno de los dos periodos hicimos distinción entre bacteriemia nosocomial o comunitaria.

Actuación

La recogida de los hemocultivos en 2009 se realizó de forma retrospectiva y se revisó la historia clínica de los pacientes, excluyendo aquellos que fueron positivos después del alta y los que no fueron considerados relevantes por el médico que era responsable del paciente con hemocultivo positivo. En este periodo la comunicación de los hemocultivos positivos era mediante informe al tercer o quinto día desde la extracción del hemocultivo, mediante informe electrónico, una vez que se identificaba la bacteria y se disponía de antibiograma.

En el 2010 la recogida de los hemocultivos ha sido realizada de forma prospectiva. Para ello un médico de Medicina Interna se reúne todos los días, excepto fines de semana y festivos, con el microbiólogo y éste le informa acerca de los resultados de las tinciones de Gram de los hemocultivos positivos. Tras recibir esta información el internista recoge los datos de los pacientes con hemocultivos positivos en la base de datos creada en Access para tal fin, que hemos denominado INTERNCON v9.0. Con esta información revisamos al paciente y emitimos un informe en un primer momento con el resultado de la tinción de Gram de la bacteria y con el tratamiento antibiótico empírico más adecuado. Revisamos al día siguiente de nuevo al paciente y emitimos un segundo informe con la identificación definitiva y el antibiograma de la bacteria, en este informe también asesoramos sobre el tratamiento antibiótico, así como otras recomendaciones si fueran necesarias.

Para la recomendación antibiótica empírica hemos utilizado dos guías: la Guía Terapéutica Antimicrobiana desarrollada por Mensa J y colaboradores de 2010 y The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy desarrollada por David N. Gilbert, M.D y colaboradores de 2010.

Método utilizado en el análisis de los hemocultivos

La identificación de las cepas y el estudio de sensibilidad a antibióticos se realizó con el sistema Vitek 2 (bioMérieux®).

Cálculo de costes

Los costes de estancia hospitalaria han sido realizados por el Servicio de Contabilidad Analítica del Hospital. Se han excluido los Servicios de Cuidados Intensivos y Pediatría porque en estos Servicios no se realiza aviso temprano de hemocultivos por el internista. Los costes calculados son los derivados de la estancia hospitalaria, no se recogen pruebas complementarias solicitadas, ni gastos derivados de tener un hemocultivo positivo, ni la repercusión del cambio antibiótico. El coste de estancia diaria hospitalaria se ha establecido en 650 euros/día, cálculo realizado por el departamento de contabilidad analítica.

Tipo de estudio y análisis estadístico

Presentamos un estudio de cohortes. Los datos han sido recogidos en una base de datos Access y exportados para su posterior análisis al programa estadístico SPSS versión 15.0. Para la comparación de porcentajes se ha utilizado el test ji cuadrado y para la comparación de medias el test de t de Student y test de regresión lineal.

Resultados

Las bacteriemias recogidas en 2009 fueron 128. La edad media de los pacientes fue de 72,37 años. La estancia media hospitalaria de los pacientes fue de 28,67 días. Los servicios con mayor número de bacteriemias fueron Medicina Interna (36,7%), Gastroenterología (15,6%), Oncología (14,1%), Cirugía general (13,3%) y Geriátrica (7,8%). El origen de la infección fue infección urinaria (33,6%), infección respiratoria (23,4%) e infección de la vía biliar (21,1%). La bacteria con mayor número de aislamientos fue *Escherichia coli* (32,8%), seguida de *Staphylococcus epidermidis* (10,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,5%) y *Staphylococcus aureus* (5%). El 7,8% de los pacientes con bacteriemia positiva falleció en el Hospital.

Las bacteriemias recogidas en 2010 fueron 166. La edad media de los pacientes con aviso de hemocultivos positivos fue de 73,39 años. La estancia media hospitalaria de los pacientes fue de 19,47 días. Los servicios con mayor número de bacteriemias fueron Medicina Interna (38%), Gastroenterología (13,3%), Oncología (11,4%), Cirugía general (14,5%) y Geriátrica (12,7%). El origen de la infección fue infección urinaria (27,1%), infección respiratoria (16,3%) e infección de la vía biliar (19,3%). La bacteria con mayor número de aislamientos fue *Escherichia coli* (16,9%), seguida de *Staphylococcus epidermidis* (16,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (3%) y *Staphylococcus aureus* (8,4%). El 9,6% de los pacientes con bacteriemia positiva falleció en el Hospital.

Comparando ambos periodos (Tabla 1) se observó que existían diferencias estadísticamente significativas en el número de bacteriemias aisladas en el Servicio de Geriátrica (Figura 1), incremento en el número de aislamientos de catéter e infección de origen no filiada (Figura 2), y un aumento en los aislamientos de *Staphylococcus epidermidis* en las bacteriemias de 2010.

Analizamos si el aviso temprano de las bacteriemias realizado en 2010 tiene influencia en la disminución de la estancia hospitalaria. Para ello comparamos mediante un test de t de Student la media de estancia hospitalaria de ambos periodos, obteniendo que la diferencia es estadísticamente significativa con una $p=0,038$ IC 95% (0,517-17,887). Esta disminución de la estancia hospitalaria es de 9,20 días.

Estudiamos si esta diferencia se mantenía en todos los servicios o solo era específica de alguno de ellos. Mediante el test de t de Student, solo fue estadísticamente significativo, en el servicio de cirugía con un descenso en la estancia media de 60 días. (Tabla1).

Analizamos si la diferencia de estancia entre 2009 y 2010 de 9,2 días, presentaba variaciones al ajustarla en función de avisos a geriatría, asilamiento de *Staphylococcus epidermidis*, infección de catéter o infección de origen desconocido. Para ello empleamos un test de regresión lineal que muestra que la estancia no se modifica al corregirla por estas variables.

En nuestro Hospital el coste de la estancia diaria, excluyendo la de los Servicios de Pediatría y Cuidados Intensivos, es de 650 euros/día. Al presentar 166 hemocultivos positivos en 2010 y acortar la estancia en 9,20 días, se produce un ahorro de 992.680 euros.

Discusión

En nuestro trabajo se pone de manifiesto que las dos poblaciones no presentan diferencias ni en la edad media, número de *exitus*, tipo de infecciones, bacteria más frecuentemente aislada y servicios atendidos.

Sin embargo sí que presentan diferencias estadísticamente significativas en el Servicio de Geriatría con mayor número de asilamientos en 2010, ya que en este año el servicio presentó un incremento en su número de camas de hospitalización. También en 2010 se detectó un mayor número de infecciones de catéter e infecciones de origen desconocido. Esto se debe probablemente al aumento de la vigilancia al realizar el estudio prospectivo. La obtención de más aislamientos de catéter supone un incremento en los aislamientos de *Staphylococcus epidermidis*, debido a que éste es el microorganismo más frecuente en este tipo de infecciones.

En cuanto a la estancia media en nuestro trabajo se observa que en el servicio de medicina interna existe una tendencia descendente relacionada con el aviso de bacteriemia. Sin embargo, esta diferencia es más manifiesta en el servicio de cirugía; hemos de destacar que existen dos casos de estancia hospitalaria prolongada en 2009 y uno en 2010, cuando excluimos estos casos para ver si distorsionan el resultado, las diferencias de estancia se mantienen.

En nuestro trabajo se pone de manifiesto que el origen más frecuente de la bacteriemia en los dos periodos de tiempo analizados es la infección de orina. En el trabajo también se observa que la bacteria con mayor número de aislamientos en ambos periodos es *Escherichia coli*. Estos datos son simi-

Tabla 1. Comparación de los datos más relevantes entre las bacteriemias de los dos periodos

	2009	2010	p
Edad (años)	72,37	73,39	0,54
Estancia media hospitalaria (días)	28,67	19,47	0,038
Medicina Interna(días)	28,57	14,87	0,07
Gastroenterología(días)	10,50	29,80	0,065
Cirugía general(días)	82,12	21,79	0,001
Oncología(días)	26,50	24,05	0,30
Geriatría(días)	12,90	16,33	0,30
Exitus hospitalarios	7,8%	9,6%	0,58
Servicio atendido			
Medicina interna	36,7%	38%	0,12
Gastroenterología	15,6%	13,3%	0,75
Cirugía general	13,3%	14,5%	0,27
Oncología	14,1%	11,4%	0,86
Geriatría	7,8%	12,7%	0,048
Infección más frecuente			
Infección urinaria	33,6%	27,1%	0,83
Infección respiratoria	23,4%	16,3%	0,69
Infección de la vía biliar	21,1%	19,3%	0,51
Infección de catéter	7,8%	14,5%	0,016
Infección de origen no filiada	7,8%	12,7%	0,048
Bacteria más frecuente			
Escherichia coli	32,8%	16,9%	0,094
Staphylococcus epidermidis	10,9%	16,8%	0,042
Pseudomona aeruginosa	7,5%	3%	0,19
Staphylococcus aureus	5%	8,4%	0,12

Figura 1. Porcentaje de hemocultivos positivos en los dos periodos de tiempo estudiados, en los servicios con mayor número de avisos

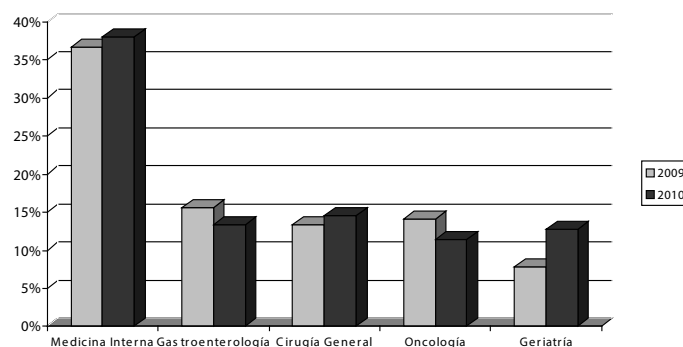
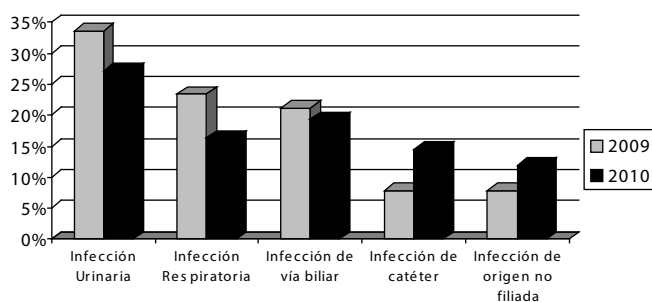


Figura 2. Porcentaje de hemocultivos positivos en cada uno de los periodos, en las infecciones con mayor número de hemocultivos



lares a los que hacen referencia Ruiz-Giardín y cols en el año 2005¹. Sin embargo en el trabajo de Pien y cols realizado en 2010 observan que la infección por catéter es el origen más frecuente de la bacteriemia y que el aislamiento más frecuente es el de estafilococo coagulasa negativo⁷. En nuestro trabajo se muestra esta tendencia en el periodo de 2010 ya que estas infecciones cobran importancia cuando se establecen sistemas de vigilancia intrahospitalarios.

El porcentaje de *exitus* presentados en nuestro trabajo en los dos periodos es similar a los que se muestran en los trabajos de Cunney y cols de 1997⁵, Trenholme y cols de 1989⁸ y el de Pien y cols de 2010⁷. Esta tasa de *exitus* se debe a que la bacteriemia es una causa de mal pronóstico intrahospitalaria. Esto se explica en el trabajo de Pien y cols⁷, donde observan que la bacteriemia imprime peor pronóstico al paciente si es concomitante a inmunodeficiencia, edad mayor de 75 años, hipotensión y origen nosocomial.

Sin embargo, en el trabajo de Bouza y cols de 2004⁶ en el que analizan tres sistemas de aviso de hemocultivos, se obtienen tasas de *exitus* similares en los tres sistemas, a pesar que uno de ellos consiste en contactar con el médico responsable mediante informe oral y escrito, adjuntando recomendación antibiótica. Lo que nos hace pensar que aunque avisemos de forma temprana probablemente no podamos disminuir más estos porcentajes de *exitus*.

Lo que se observa en nuestro trabajo es que la estancia media es similar a los trabajos realizados en España^{2,9,10} y ligeramente superior con una diferencia media de 4 días más frente a los trabajos realizados en EE.UU.^{11,12,13}.

Los costes que se observan en nuestro trabajo son derivados de lo que supone estar un día de ingreso hospitalario. No hemos analizado costes de cambio antibiótico, ni de acciones derivadas de la toma de decisiones tras informar un hemocultivo positivo. En este sentido, existen varios trabajos en la literatura que analizan de formas diversas y con diferentes resultados el impacto económico de presentar una bacteriemia. Así, Bouza y cols⁶ analizan que el aviso temprano de hemocultivos con informe oral y escrito reduce el gasto en antibióticos una media de 146,1 euros/día frente a no avisar de hemocultivos positivos. En el trabajo de Morano-Amado y cols² explican que los pacientes que desarrollan infección nosocomial frente a aquellos que no desarrollan esta infección documentada con hemocultivos tiene un gasto directo de 4.424 euros e indirectos de 4.744 euros. En la literatura disponemos de otros trabajos que muestran costes derivados de la bacteriemia frente a pacientes que no presentan bacteriemia, con gastos económicos que van desde 4.370 dólares a los 5.580 por paciente^{9,11,12,14}.

Limitaciones de este trabajo

El no conocer cuando se iniciaba tratamiento empírico en la cohorte de 2009 es una limitación. Otra es que en las infecciones por catéter en 2010 se realizó tratamiento con ciclo

corto de antibióticos y retirada de catéter, pero no podemos compararlo con 2009, porque no ha sido posible recoger este dato en todos los pacientes estudiados.

En este trabajo no estudiamos de forma directa el ahorro económico del cambio antibiótico ni tampoco analizamos el incremento de pruebas que puede desencadenar tener un hemocultivo positivo. Sólo queríamos conocer si el realizar un aviso temprano de hemocultivos frente al no aviso (recibir el informe definitivo entre 3-5 días posterior al hemocultivo), repercutía en un descenso de la estancia hospitalaria. Es preciso analizar los costes derivados del cambio antibiótico en futuros trabajos. También debemos tener presente que, además del ahorro económico, debemos evaluar el descenso en la mortalidad, la aparición de resistencias antibióticas y la presencia de infecciones asociadas al mal uso de antibióticos.

Conclusiones

Realizar un aviso temprano de bacteriemia, recomendar antibiótico y actitud a seguir, por parte de Medicina Interna, al resto de servicios hospitalarios, muestra en nuestro trabajo, un descenso medio en la estancia hospitalaria de 9,2 días respecto al año en el que no realizábamos estos avisos tempranos. Al analizar el ahorro económico que supone por paciente, éste es de 5.980 euros y el de la intervención es casi cercano al millón de euros.

Bibliografía

- Ruiz-Giardín JM, Noguero Asensio A. Bacteriemias. An Med Interna. 2005; 22: 105-107.
- Morano Amado LE, Del Campo Pérez V, López Miragaya I, Martínez Vázquez MJ, Vázquez Alvarez O, Pedreira Andrade JD. Nosocomial bacteremia in the adult patient. Study of associated costs. Rev Clin Esp. 2002;202(9):476-84.
- Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, Micek ST, Kim M. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a multicenter cohort study. J Infect. 2011;62(2):130-5.
- Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and healthcare-associated pneumonia. Lancet Infect Dis 2010;10:279e87.
- Cunney RJ, McNamara EB, Alansari N, Loo B, Smyth EG. The impact of blood culture reporting and clinical liaison on the empiric treatment of bacteraemia. J Clin Pathol. 1997;50(12):1010-2.
- Bouza E, Sousa D, Muñoz P, Rodríguez-Crèixems M, Fron C, Lechuz JG. Bloodstream infections: a trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results. Clin Infect Dis. 2004;39(8):1161-9.
- Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, Reller LB, Weinstein MP. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. Am J Med. 2010;123(9):819-28.
- Trenholme GM, Kaplan RL, Karakusis PH, Stine T, Fuhrer J, Landau W, Levin S. Clinical impact of rapid identification and susceptibility testing of bacterial blood culture isolates. J Clin Microbiol. 1989;27(6):1342-5.
- Moris de la Tassa J, Fernández Muñoz P, Antuna Egocheaga A, Gutiérrez del Río MC, de la Fuente García B, Carton Sánchez JA. Estudio de los costes asociados a la bacteriemia relacionada con el catéter. Rev Clin Esp. 1998;198: 641-6.
- Vilella A, Prat A, Trilla A, Bayas JM, Asenjo MA, Salleras L. Prolongación de la estancia atribuible a la bacteriemia nosocomial: utilidad del Protocolo de Adecuación Hospitalaria. Med Clin. 1999;113:608-10.
- Haley R, Schaberg D, Crossley K, Von Allmen S, McGowan J. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. Am J Med. 1981;70:51-8.
- Haley R, Culver D, White J, Morgan M, Emori T. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. Am J Epidemiol. 1985;121:159-67.
- Martone W, Jarvis W, Culver D, Haley R. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. En: Bennet J, Brachnan P, editores. Hospital Infection. 4th ed. Philadelphia (New York): Lippincott-Raven; 1998. p. 577-96.
- Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:408-11.

Una mirada general a las enfermedades pulmonares intersticiales y una específica a la fibrosis pulmonar idiopática

A general overview of interstitial lung diseases with special focus on idiopathic pulmonary fibrosis

Pedro J Marcos, Carmen Montero, Isabel Otero González

Servicio de Neumología. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña. Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña. SERGAS. A Coruña

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) engloban un conjunto heterogéneo de patologías caracterizadas por afectar predominantemente al intersticio pulmonar, que es el espacio anatómico comprendido entre las membranas basales del epitelio alveolar y el endotelio capilar¹. Con frecuencia se observa un retraso en el diagnóstico de las EPID. La falta de especificidad de los síntomas y el escaso uso de técnicas diagnósticas como es la espirometría en los primeros niveles asistenciales, hacen que sea bastante frecuente que los clínicos achaquen los síntomas respiratorios del paciente a entidades más prevalentes como es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La evaluación diagnóstica de las EPID comienza con un abordaje estructurado con una extensa historia clínica, detenida exploración física y una meticulosa historia ocupacional, exposicional y farmacológica.

Con esta revisión queremos hacer una aproximación general al abordaje de las EPID, destacando finalmente las características fundamentales de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), dentro de las EPID una de las más frecuentes, de etiología desconocida, muy mal pronóstico y escasos recursos terapéuticos.

logía desconocida, muy mal pronóstico y escasos recursos terapéuticos.

Definición

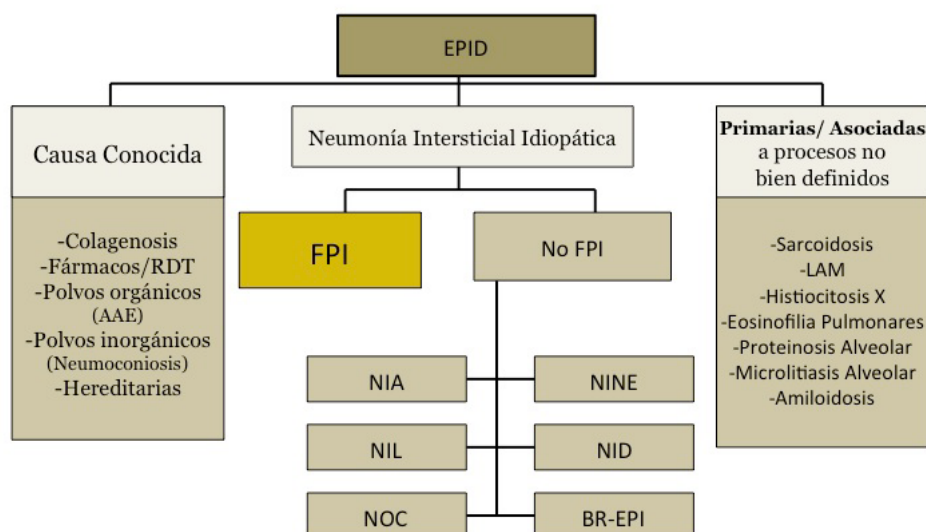
Las EPID constituyen un grupo heterogéneo de procesos que se van a caracterizar en ocasiones por la infiltración celular de las estructuras alveolo-intersticiales del pulmón, aunque no exclusivamente. En ocasiones pueden afectar las pequeñas vías respiratorias y la vasculatura pulmonar.

Existen más de 150 entidades que puedan provocar EPID y suelen compartir características clínicas, radiológicas o funcionales¹. Cuando estas entidades no se resuelven espontáneamente o tras un tratamiento específico conducen a una fibrosis pulmonar, en donde las unidades alveolo-capilares han sido destruidas y sustituidas por tejido fibroso y en donde existe una grave alteración del intercambio gaseoso.

Clasificación

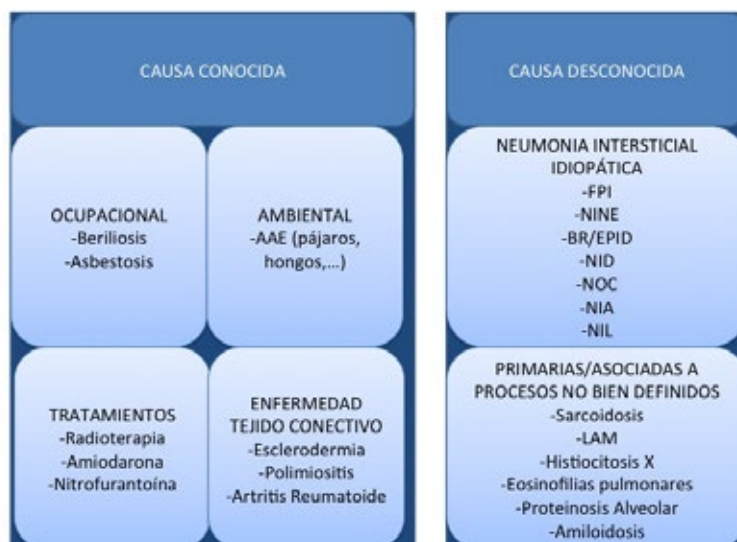
En el momento actual la clasificación más aceptada y empleada universalmente es la realizada por consenso entre la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) en el año 2002 (Figura 1)². Esta clasificación

Figura 1. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID)



BR-EPI: bronquiolitis respiratoria asociada a EPID; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NIA: neumonía intersticial aguda; NID: neumonía intersticial descamativa; NIL: neumonías intersticiales idiopáticas; NIL: neumonía intersticial linfóide; NINE: neumonía intersticial no específica; NOC: neumonía organizada criptogénica. RDT: radioterapia. AAE: alveolitis alérgica extrínseca. LAM: linfangioleiomiomatosis.

Figura 2. Clasificación de las EPID en función de que su causa sea conocida o no



concede bastante importancia a la histopatología, por lo que quizás de cara a la práctica clínica lo más práctico es dividir las entidades en función de que su causa sea conocida o no (Figura 2). La revisión de exposiciones ambientales, farmacológicas, ocupacionales o de hobbies, así como la búsqueda sistemática de síntomas y signos sugestivos de enfermedades del tejido conectivo puede ayudar al clínico a acercarse al diagnóstico y en ocasiones al pronóstico de la enfermedad. Generalmente, las formas no idiopáticas tienden a tener un mejor pronóstico y responder al tratamiento. Así, por ejemplo, la detección de una EPID en relación con la toma de un fármaco, puede, en muchos casos, resolverse simplemente tras la retirada del mismo.

Las EPID sin causa conocida abarcan un abanico amplio que va desde las enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis a las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), dentro de las cuales se encuentra la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la más frecuente de ellas y de las de peor pronóstico. En muchas ocasiones, la detección de fibrosis pulmonar es el resultado de la evolución en el tiempo de una patología intersticial de la que va a resultar casi imposible reconocer su causa inicial.

A pesar del elevado número de procesos causales de EPID la diferenciación de sus distintas formas es fundamental dada la gran variabilidad que existe en cuanto a la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Así mientras que los esteroides e inmunosupresores pueden ser eficaces en el tratamiento de patologías como la sarcoidosis, no existe ninguna terapia eficaz para el tratamiento de la FPI. Esta entidad, con una mediana de supervivencia comprendida entre los 3 y los 5 años, solo tiene, y en casos seleccionados, el trasplante pulmonar como tabla de salvación.

Epidemiología

Se estima que un 15% de la patología respiratoria atendida está relacionada con las EPID³. Los estudios epidemiológicos en este campo son escasos, los cambios realizados en su clasificación y que la mayoría de los registros de EPID se

han elaborado mediante encuestas dirigidas a servicios de neumología. Un estudio clásico realizado en Nuevo México y publicado en 1994 encontró una prevalencia de 80.9 casos por 100.000 habitantes en hombres y 67.2 por 100.000 habitantes en mujeres⁴.

Por orden de frecuencia las EPID más prevalentes son la FPI y la sarcoidosis, seguidas por las alveolitis alérgicas extrínsecas y las asociadas a las enfermedades del colágeno^{5,6}.

Diagnóstico

Situaciones de sospecha

La ausencia de sintomatología específica puede ocasionar que en fumadores, con enfermedad incipiente el cuadro pase desapercibido y sea atribuido a la EPOC. La disnea progresiva o la persistencia de la tos, incluso después de haber dejado de fumar o la falta de respuesta a un tratamiento empírico con broncodilatadores pueden sugerir que estamos ante una EPID.

La exploración física puede ser normal, la ausencia de sibilantes, la presencia de crepitantes, que suelen ser secos y en las bases pulmonares, y la presencia de acropaquias pueden sugerir al clínico una EPID.

Desde el punto de vista radiológico, la presencia de las más sutiles imágenes intersticiales o nodulares o la ausencia de mejoría radiológica tras un ciclo de antibióticos deberían hacernos sospechar que nos encontramos ante una EPID.

Por último, mientras que el patrón espirométrico de la EPOC es el obstructivo, en las EPID, en su gran mayoría es el restrictivo.

Anamnesis

La realización de una completa historia clínica es fundamental para un correcto abordaje de estas patologías.

Habrà que tener en cuenta la edad del paciente, sexo e historia familiar de enfermedad. También los antecedentes exposicionales tanto laborales, ocupacionales como hobbies.

La anamnesis laboral debe ser extensa e incluir las distintas actividades laborales realizadas en orden cronológico, fechas en las que tuvieron lugar las exposiciones de riesgo y la duración de las mismas. Los tratamientos farmacológicos recibidos no son causa infrecuente de EPID, por lo que deberán anotarse todos los que toma o ha tomado, la dosis y duración del mismo. La radioterapia, fundamentalmente la torácica puede ser causa de EPID y habrá que tenerla en consideración en el diagnóstico diferencial.

Por último, no debemos olvidar que la EPID puede ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica, por lo que será importante indagar sobre cualquier sintomatología extrapulmonar.

Clínica

Los síntomas son muy inespecíficos. El más frecuente es la disnea, habitualmente con un perfil de inicio lentamente progresivo y durante un tiempo puede ser el único síntoma. La tos, con frecuencia improductiva, es otro síntoma princeps. La aparición de forma más aguda o subaguda de fiebre y otros síntomas sistémicos pueden hacernos orientar a la presencia de neumonía intersticial aguda (NIA), alveolitis alérgicas extrínsecas (AAE), neumonitis por fármacos, neumonía organizada criptogénica (NOC) y eosinofilia pulmonares. La hemoptisis es poco frecuente aunque puede aparecer en pacientes con linfangioleiomiomatosis (LAM). El dolor torácico también es infrecuente y, cuando es pleurítico, podría ser el reflejo de la aparición de un neumotórax y orientar al diagnóstico de una LAM o Histiocitosis X^{1,7}.

En ocasiones la enfermedad puede asociar síntomas o signos extrapulmonares que pueden estar presentes en diversas enfermedades asociadas a las EPID (Tabla 1).

Exploración Física

La mayoría de los pacientes no tienen sibilantes en la auscultación (con excepción de las eosinofilia pulmonares o las AAE) un signo que indica enfermedad de vía aérea. Sin embargo tendrán con frecuencia crepitantes inspiratorios, sonido que representa la apertura de los alveolos colapsados contra un espacio intersticial fibrosado que los rodea. La presencia de acropaquias es relativamente frecuente en la FPI.

Existen otros datos exploratorios que pueden orientar a determinadas patologías. Así la detección de adenopatías, eritema nodoso o lupus pernicio es característico de la sarcoidosis. Las artralgiyas son frecuentes en las EPID, pero una sinovitis activa sugerirá una enfermedad del tejido conectivo (ETC). Los pacientes con esclerodermia pueden tener esclerodactilia, fenómeno de Raynaud o lesiones telangiectásicas. La debilidad en cinturas, la presencia de las llamadas manos de mecánico o lesiones cutáneas como las pápulas de Gottron o el eritema heliotropo indicarían la presencia de una polimiositis/dermatomiositis.

Hallazgos analíticos

El principal beneficio de la realización analítica sanguínea es la

Tabla 1. Afectación sistémica en las EPID

Sistema nervioso
*Central: sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, ETC
*Periférico: ETC
Ojos
*Escleritis: lupus, esclerodermia, sarcoidosis
*Queratoconjuntivitis seca: síndrome de Sjögren
*Uveítis: sarcoidosis
*Aumento de la glándula lacrimal: sarcoidosis
Aparato musculoesquelético
*Miositis: enfermedades del colágeno
*Artritis: sarcoidosis, ETC
*Afectación ósea: Histiocitosis X, sarcoidosis
Riñón
*Angiolipomas: linfangioleiomiomatosis
*Síndrome nefrótico: amiloidosis, lupus
*Glomerulonefritis: ETC
Corazón
*Miocardio: sarcoidosis
*Pericardio: ETC
Aparato digestivo
*Hepatosplenomegalia: sarcoidosis, histiocitosis X, ETC, amiloidosis
*Diarrea crónica: enfermedad inflamatoria intestinal
*Disfagia: esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis
Piel
*Eritema nodoso: sarcoidosis, enfermedades del colágeno
*Nódulos subcutáneos: artritis reumatoide, neurofibromatosis, sarcoidosis
*Neurofibromas y manchas "café con leche": neurofibromatosis
*Exantema heliotropo: dermatomiositis
*Albinismo: síndrome de Hermansky-Pudlak
Metabólico
*Diabetes insípida: sarcoidosis, histiocitosis X
*Hipercalcemia: sarcoidosis

ETC: enfermedad del tejido conectivo

demostración de afectación sistémica, la detección de ETC y el establecimiento de un potencial antígeno causal en la AAE.

Las determinaciones realizadas con más frecuencia en el diagnóstico de la EPID, y alguno de los diagnósticos que pueden sugerir sus resultados se pueden ver en la Tabla 2.

Puede existir una elevación de los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, la lactatodeshidrogenasa (LDH) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Los anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide son positivos en el 10-20% de los pacientes con EPID, aunque a títulos bajos. La presencia de ANA con una titulación elevada (> 1:160) debe sugerir una enfermedad del tejido conectivo. La enzima de conversión de la angiotensina está ocasionalmente elevada en la sarcoidosis. No tiene valor diagnóstico, puede elevarse en otras EPID y su utilidad como forma de valorar la actividad de la sarcoidosis es controvertida⁸.

Los estudios analíticos de la neumonitis por hipersensibilidad deben ir dirigidos a la determinación de los anticuerpos IgG. Los falsos positivos y negativos son frecuentes por lo

Tabla 2. Determinaciones analíticas y patologías de sospecha en las EPID

Determinación	Patología de sospecha
Hemograma	Eosinofilia: Neumonía eosinofílica aguda y crónica
Urea y creatinina	
Electrolitos	
Calcio y fósforo	Hipercalemia, hipercalciuria: sarcoidosis
VSG	
PCR	
LDH	
ANA	
Anti Ds-DNA(SLE)	LES
Anti-Smith	LES
Factor Reumatoide	Artritis reumatoide
Anticuerpos anti Péptido cíclico citrulinado	Artritis reumatoide
Anti-SSA/Ro	Sjogren's
Anti-SSB/La	Sjogren's
CPK y Aldolasa	Polimiositis/Dermatomiositis
Anti Jo1	Polimiositis/Dermatomiositis
Anti RNP	EMTC
Anti Scl-70	Esclerodermia
ANCA-p	Poliangeítis microscópica
ANCA-c	Wegener
Precipitinas	Alveolitis alérgica extrínseca

LES: lupus eritematoso sistémico.

EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo.

que hay que interpretar estos datos con cautela. Un resultado positivo puede ser simplemente un marcador de exposición y un falso negativo puede estar relacionado con haber testado el antígeno erróneo o haber cesado la exposición. Dada la alta tasa de falsos negativos y positivos tanto en las ETC como en la neumonitis por hipersensibilidad, los hallazgos analíticos no debieran suplantar al diagnóstico clínico.

Radiología

La radiografía simple de tórax es la exploración radiológica fundamental en la primera aproximación de una EPID porque es capaz de detectar a la gran mayoría de pacientes, permite hacer una aproximación diagnóstica en función del patrón detectado y su comparación en el tiempo y de manera seriada es útil para el seguimiento de la enfermedad.

La tomografía computarizada (TC) torácica es más sensible y más específica que la radiografía simple para el estudio de las alteraciones del intersticio pulmonar. En el estudio de las EPID debe realizarse siempre la TC de alta resolución (TCAR).

La TCAR también nos ayuda en la estimación de la reversibilidad y el pronóstico de la enfermedad difusa. En general, las imágenes en vidrio deslustrado son indicativas de inflamación y potencialmente reversibles, mientras que las imágenes de reticulación y la panalización indican fibrosis y cambios irreversibles.

Mediante el TCAR es posible determinar el patrón radiológico más característico (reticular, consolidación, vidrio deslustrado, nódulos), distribución anatómica (superior/inferior; central/periférica) y otros hallazgos añadidos (presencia de adenopatías, atenuación en mosaico, empedrado, derrame pleural...). La administración de contraste con el TC generalmente no es necesaria, pero podría en algunos casos, fundamentalmente en sarcoidosis, ayudar a la hora de diferenciar adenopatías hilio-mediastínicas de estructuras vasculares. En la Tabla 3 podemos ver distintos patrones radiológicos con sus correlaciones clínicas más frecuentes. Así mismo la TCAR servirá de ayuda a la hora de seleccionar el lugar adecuado para la práctica del lavado broncoalveolar (LBA) y de las biopsias sean transbronquiales o quirúrgicas⁹.

Estudio funcional respiratorio

Ante todo paciente con síntomas respiratorios crónicos está indicada la realización de una espirometría. El patrón espirométrico característico es el llamado patrón restrictivo, caracterizado por una reducción de la capacidad vital forzada (FVC) y un cociente entre el volumen espirado en el primer segundo (FEV1) y la FVC (FEV1/FVC) mayor de 70. Los pacientes con EPOC, pueden tener una FVC disminuida

Tabla 3. Principales patrones radiológicos y su distribución en las EPID.

Diagnóstico	Patrón TCAR	Distribución TCAR
Fibrosis Pulmonar Idiopática	Reticular Panalización Bronquiectasias de tracción	Periférica Subpleural Basal
Neumonía Intersticial No Específica	Reticular Vidrio deslustrado	Periférica Basal
Neumonía Organizada Criptogénica	Consolidación	Periférica Peribronquial
Neumonía Intersticial Aguda	Consolidación Vidrio deslustrado	Difusa
Neumonía Intersticial Descamativa	Vidrio deslustrado Reticulo	Lóbulos inferiores
Neumonitis por Hipersensibilidad	Vidrio deslustrado Nódulos centrilobulillares Mosaico	Lóbulos superiores y medios
Sarcoidosis	Adenopatías Opacidades nodulares Periliinfático	Lóbulos superiores y medios
LAM	Quistes	Panpulmonar
Histiocitosis X	Quistes	Lóbulos superiores y medios Respetando bases
Silicosis	Adenopatías calcificadas Nódulos	Lóbulos superiores y medios
Asbestosis	Reticular Panalización Bronquiectasias de tracción Placas Pleurales	Lóbulos inferiores

en relación con el atrapamiento aéreo que en ocasiones padecen, sin embargo en estos casos el patrón predominante es el obstructivo, definido por un cociente FEV1/FVC menor de 70^{10,11}. Algunas enfermedades intersticiales como son la sarcoidosis, histiocitosis X, LAM, AAE o neumonía eosinófila son la excepción a la regla general y pueden cursar con un patrón espirométrico obstructivo. La confirmación de un defecto restrictivo será necesario mediante un estudio de los volúmenes pulmonares totales que mostraría una disminución de la capacidad pulmonar total.

Otra característica funcional que destaca en las EPID es la disminución de la capacidad de transferencia pulmonar del CO (DLCO) que es uno de los marcadores funcionales más sensibles de EPID¹¹. En los casos en los que coexiste fibrosis pulmonar con enfisema la FVC y los volúmenes pulmonares son normales pero suelen tener una importante disminución de la DLCO.

La gasometría arterial puede mostrar un aumento del gradiente alveolo arterial de oxígeno y ligera hipocapnia. El test de paseo de 6 minutos, es una prueba que cada vez se realiza con más frecuencia¹². Característicamente los pacientes con EPID presentan disminución de la saturación de oxígeno con el esfuerzo, siendo esta mayor y más precoz en relación con la gravedad de la EPID y el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HTAP); por otro lado, cada vez hay más trabajos que muestran su utilidad a la hora de evaluar la evolución de la enfermedad.

Los estudios funcionales, principalmente la espirometría además de ser un elemento básico para el diagnóstico, servirá para ver la evolución, orientar el pronóstico y monitorizar la respuesta al tratamiento.

Técnicas broncoscópicas

La broncoscopia permite obtener muestras citológicas del espacio alveolar (lavado broncoalveolar-LBA) y muestras histológicas del parénquima pulmonar (biopsia transbronquial-BTB). El principal papel de las técnicas endoscópicas en las EPID están el campo del diagnóstico. No se ha demostrado que la práctica seriada del LBA o de la BTB tenga interés en la valoración del pronóstico o de la respuesta al tratamiento de las EPID.

Lavado Broncoalveolar

El análisis celular e inmunocitoquímico del LBA es de gran interés en la valoración diagnóstica de las EPID. En algunas EPID los hallazgos del LBA pueden tener el peso suficiente que nos permita realizar un diagnóstico de certeza y evitar la realización de una biopsia pulmonar (Proteinosis alveolar, Histiocitosis X, Eosinofilia pulmonar). Sin embargo, generalmente los resultados del análisis del BAL tendrán un valor orientativo, servirá para descartar entidades, fundamentalmente infección y neoplasia, y apoyar diagnósticos (AAE, sarcoidosis...)^{1,9}. Un predominio de linfocitos, aunque puede observarse en la fibrosis pulmonar idiopática, debe ser un motivo para reconsiderar otros diagnósticos, fundamental-

mente sarcoidosis en fase de fibrosis o alveolitis alérgica extrínseca¹³. El estudio de poblaciones linfocitarias también tiene interés en algunas entidades como sarcoidosis y AAE. La determinación en el BAL de cuerpos ferruginosos también podría tener su valor a la hora del diagnóstico de patología ocupacional, principalmente la asbestosis¹⁴.

Biopsia transbronquial

La biopsia transbronquial (BTB) es una técnica que consiste en obtener una muestra del parénquima pulmonar mediante una pinza introducida a través del broncoscopio. Es relativamente segura en manos expertas pero tiene una serie de contraindicaciones y limitaciones para su aplicación. Así la decisión de realizar una BTB, en ausencia de un diagnóstico clínico-radiológico de certeza, depende de las características del paciente (edad, estado funcional) y de la sospecha diagnóstica. El rendimiento diagnóstico de la BTB dependerá de la distribución topográfica y de la especificidad morfológica de la lesión^{1,15}. La BTB tiene una alta rentabilidad en el diagnóstico de sarcoidosis, linfangitis carcinomatosa, daño alveolar difuso, algunas infecciones, proteinosis alveolar y neumonía eosinofílica; rentabilidad moderada en algunas vasculitis, amiloidosis, histiocitosis X o LAM y una baja rentabilidad en el diagnóstico de las NII (con excepción de la NOC), la bronquiolitis constrictiva o enfermedad pulmonar veno oclusiva^{1,16}.

Debido a que la variabilidad en el rendimiento diagnóstico de la BTB se debe al pequeño tamaño de las biopsias obtenidas, se ha comenzado a utilizar criosondas, en lugar de la pinza, para la realización de BTB. Aunque es una técnica nueva, parece que el volumen de tejido obtenido es mayor y también su rentabilidad diagnóstica^{17,18}. El procedimiento de obtención es más complejo ya que precisa la intubación y sedación profunda del enfermo y existen dudas en cuanto a su nivel de complicaciones. Otra pregunta sobre este tipo de biopsia es la validación de la muestra con respecto a la biopsia quirúrgica en enfermedades con lesiones de predominio subpleural. La biopsia quirúrgica toma muestras muy periféricas y permite el estudio del parénquima en relación con la pleura, mientras que la criobiopsia toma muestras de predominio peribronquiolar. Esperemos en un futuro ver dónde se posiciona en el manejo de las EPID.

Biopsia pulmonar

En aquellas ocasiones en las que no se haya llegado a un diagnóstico tras una adecuada historia clínica, evaluación del TCAR o bien tras la realización de técnicas endoscópicas estaría indicada la realización de una biopsia pulmonar. Su indicación debe valorarse en cada caso en particular, ya que dependerá del estado clínico del paciente y de las ventajas que pueda implicar desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. El procedimiento más aceptado a día de hoy son las biopsias por videotoracoscopia. La videotoracoscopia supone un menor tiempo operatorio, menos incidencia de complicaciones postoperatorias y reducción de la estancia hospitalaria. Debe existir una buena comunicación entre el

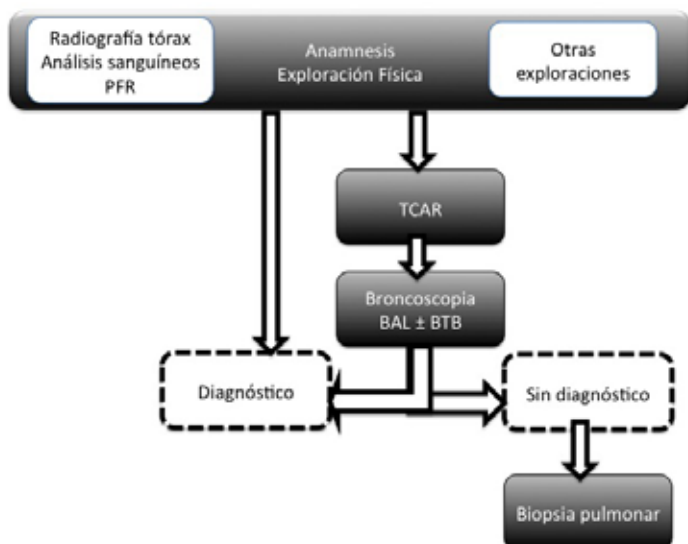
clínico y el cirujano, junto con el apoyo de las imágenes del TCAR, para decidir las áreas del pulmón en las que se esperaría obtener mayor rentabilidad diagnóstica. Deben tomarse muestras de al menos dos lóbulos y áreas diferentes, una con aspecto macroscópico patológico, y otra con aspecto macroscópico normal. La baja tasa de mortalidad y complicaciones, los abordajes mínimamente invasivos por puerto único y la posibilidad de aplicarse en régimen ambulatorio han facilitado la realización de estos procedimientos^{19,20}.

Los resultados de la biopsia pulmonar no deben ser tomados como absolutos a la hora de establecer un diagnóstico. Así determinadas EPID secundarias a exposiciones ocupacionales o ambientales se han asociado a patrones histológicos que son completamente indistinguibles de las formas idiopáticas de las EPID. De esta manera, por ejemplo, un trabajador con exposición a asbesto puede desarrollar un cuadro histopatológico pulmonar indistinguible de una FPI o un paciente con exposición al berilio tener un síndrome idéntico a una sarcoidosis. Otro de los problemas de las biopsias pulmonares es la gran variación interobservador existente, fundamentalmente en el diagnóstico de los procesos menos frecuentes⁷. Para complicarlo más, las biopsias de distintos lóbulos de un mismo paciente pueden revelar distintas histopatologías. Esto ocurre de modo característico en pacientes con evidencia de neumonía intersticial no específica en un lóbulo y hallazgos compatibles con FPI en otro; sin embargo en estos casos el pronóstico del paciente será similar al visto en los pacientes con FPI⁷.

Algoritmo Diagnóstico

El proceso diagnóstico de las EPID se caracteriza por ser secuencial, dinámico y multidisciplinar. Secuencial pues la sospecha diagnóstica se establece después de la anamnesis y exploración física e irá variando o reorientándose en función de los hallazgos que tengamos en las distintas exploraciones realizadas. Dinámico puesto que en ocasiones

Figura 3. Pauta diagnóstica de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. (modificado de^{1,12,35})



la evolución clínica, funcional o la respuesta al tratamiento pueden llevar a un replanteamiento y cambio del diagnóstico inicial. Finalmente, si algo ha quedado claro en los últimos años, es que el diagnóstico debe ser multidisciplinar. Una valoración multidisciplinar en la que participen neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico y manejo de las EPID consigue aumentar la precisión diagnóstica, siendo en el momento actual el “gold standard” a la hora de establecer un diagnóstico. La aproximación al diagnóstico la podemos observar en la figura 3.

Tratamiento

A la hora de plantearse el tratamiento de una EPID, deberemos tener en cuenta:

- evitar la exposición al agente causal, en caso de que exista,
- suprimir el componente inflamatorio de la enfermedad (alveolitis) cuando esté presente,
- tratar los síntomas, principalmente la tos y la disnea,
- evitar las causas agravantes de la enfermedad (reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias, hipertensión pulmonar...),
- tener en cuenta y tratar los efectos secundarios derivados del tratamiento,
- el trasplante pulmonar puede ser una alternativa en enfermedad avanzada, siempre y cuando no existan contraindicaciones.
- ofrecer terapia paliativa en la fase final de la enfermedad.

El primer objetivo solo es posible en las enfermedades de etiología conocida. Así la supresión del hábito tabáquico podría tener un efecto beneficioso en la resolución o estabilización de patologías como la NID, BR-EPID o histiocitosis X. La supresión de fármacos potencialmente causantes es obligada, aunque en ocasiones sea muy difícil encontrar la relación causa efecto. En las AAE, será fundamental detectar el antígeno causal para evitar su progresión, si bien esto no siempre es posible.

La supresión de la alveolitis es el único medio terapéutico en las EPID de causa desconocida. Los fármacos que se utilizan son glucocorticoides e inmunodepresores. Las indicaciones y la duración del tratamiento varían según el tipo de EPID. Cuando predominan las imágenes de reticulación y panalización que indican fibrosis y cambios irreversibles, y son el estadio final de distintas EPID, el tratamiento antiinflamatorio probablemente ya tenga muy poco valor y el manejo del paciente debiera ser paliativo y sintomático.

Hay que tener en cuenta que algunas de las EPID van a precisar de un tratamiento intenso y en ocasiones prolongado con corticoesteroides. Un especial seguimiento, y manejo médico óptimo será fundamental para patologías como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial o la osteoporosis.

El trasplante pulmonar es la última opción terapéutica para las EPID que progresan a fibrosis y causan insuficiencia

respiratoria. Los candidatos a trasplante deben cumplir los requisitos generales de cualquier candidato a trasplante pulmonar y no presentar contraindicaciones (Tabla 4).

Una mirada específica a la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Dentro de las EPID idiopáticas (NII) está la FPI. Ésta es una enfermedad diferenciada, idiopática, progresiva y fibrosante que está limitada a los pulmones. Afecta generalmente a adultos mayores de 50 años y se asocia con un patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual (NIU). Esta enfermedad presenta en el momento actual unas características clínicas, radiológicas y patológicas bastante bien definidas. Esto ha sido posible en gran medida gracias al interés mostrado por la comunidad científica en los últimos años y las normativas y consensos realizados por distintas sociedades científicas^{2,21,22}.

Epidemiología

Tiene una prevalencia estimada en España que oscila entre los 13 casos por cada 100.000 habitantes en mujeres y 20 por cada 100.000 en hombres. Se cree que en España la FPI puede estar afectando a unas 70000 personas. En los últimos años, se ha observado un incremento en su incidencia. Dentro del espectro de las EPID, la FPI y la sarcoidosis son las dos más frecuentes^{5,8}. La FPI representa un 50-60% de todas las NII²¹. A diferencia de la sarcoidosis, la FPI suele afectar con mayor frecuencia a hombres y con una mayor edad media^{5,6,23}. Se ha encontrado en algunos estudios una mayor probabilidad de desarrollar FPI en pacientes fumadores²⁴.

Características Clínicas y Pruebas Complementarias

El cuadro clínico es de comienzo insidioso y se suele caracterizar por disnea de esfuerzo progresiva. Estos pacientes, muchas veces, presentan tos sin expectoración y en ocasiones de difícil control. La demora entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico final es variable y puede estar entre los 6 meses y los dos años²⁵. Se auscultan estertores crepitantes en el 90% de los pacientes y se objetivan acropaquias en el 50%.

Tampoco hay alteraciones de laboratorio específicas para esta enfermedad. Se puede detectar positividad en los anticuerpos antinucleares o factor reumatoide hasta en un 20% de los casos. El papel en el diagnóstico de determinados biomarcadores como KL-6, SP-A y SP-D, fibrocitos circulantes y metaloproteinasas 1 y 7 están bajo investigación en el momento actual. Ninguno de ellos de manera individual ha sido capaz de predecir con seguridad la presencia o ausencia de FPI, por lo que es posible que un panel compuesto de distintos biomarcadores pueda emplearse en el futuro con utilidad diagnóstica²⁶.

Diagnóstico

Un consenso entre la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) trataron en el año 2002 de sentar las bases en el diagnóstico de la enfermedad ba-

Tabla 4. Trasplante pulmonar en pacientes con EPID

Contraindicaciones:
Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasia en los últimos 5 años - Disfunción de un órgano vital no corregible (corazón, riñón, hígado) - Infección crónica extrapulmonar incurable (incluye infección crónica activa por hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia) - Deformidad significativa de la caja torácica - Mala adherencia terapéutica - Trastorno psiquiátrico importante - Falta de soporte social - Adicción a tabaco, alcohol u otras drogas (abstinencia mínima documentada de 6 meses)
Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> - Edad mayor de 65 años - Situación clínica crítica o inestable: ventilación mecánica invasiva, shock, ECMO...) - Limitación funcional grave que le impida participar en un programa de rehabilitación pulmonar. - Colonización por gérmenes virulentos o altamente resistentes - Obesidad (IMC >30) - Osteoporosis grave y sintomática
Criterios para referir a Unidad de Trasplantes
<ul style="list-style-type: none"> * Evidencia histológica o radiográfica de NIU, independientemente de la FVC * Evidencia histológica de NINE fibróticas
Criterios de Trasplante
<ul style="list-style-type: none"> * Evidencia histológica o radiológica de NIU y cualquiera de los siguientes: DLCO <39% Caída ≥10% de la FVC en 6 meses de seguimiento Caída de la saturación de oxígeno <88% en test de paseo de 6 minutos Panalización en TCAR (score de fibrosis >2) * Evidencia histológica de NINE y cualquiera de los siguientes: DLCO <35% Caída ≥10% de la FVC o ≥15% de la DLCO en 6 meses de seguimiento

NIU: neumonía intersticial usual. FVC: capacidad vital forzada. NINE: neumonía intersticial no específica. DLCO: difusión de monóxido de carbono.

sándose en una serie de criterios que combinaban características clínicas, funcionales, radiológicas y patológicas². Sin embargo la falta de sensibilidad y especificidad de estos criterios unido a la alta correlación demostrada entre los hallazgos en el TCAR y la biopsia, en la última revisión del consenso estos criterios han sido eliminados y se refuerza el papel esencial de la TCAR en el diagnóstico.

Para establecer un diagnóstico definitivo de FPI se requiere: 1) la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (ej. exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad por fármacos...), y 2) la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica, la evidencia radiológica de patrón NIU en la TCAR o ambos²².

- Radiología: El patrón definitorio de NIU incluye la presencia de alteraciones reticulares de predominio subpleural y basal acompañadas de áreas de panalización con o sin bronquiectasias de tracción (Figura 4). En estos casos, siempre que no existan datos inconsistentes, se puede definir como un patrón radiológico tipo NIU. Entre los hallazgos radiológicos inconsistentes estaría un predominio en campos medios o superiores, predominio de las lesiones a nivel peribroncovascular, abundante vidrio deslustrado o micronódulos, presencia de quistes, patrón en mosaico o datos de atrapamiento aéreo y consolidaciones segmentarias con broncograma aéreo (Tabla 5).
- Histopatología: El patrón histológico de NIU viene definido por el cumplimiento de cuatro criterios: a) evidencia de fibrosis marcada o distorsión de la arquitectura pulmonar asociada o no a panalización y con un predominio subpleural y paraseptal; b) presencia de lesiones parcheadas en las que se combinan áreas fibróticas con zonas de pulmón sano; c) presencia de focos fibroblásticos y d) ausencia de hallazgos histopatológicos inconsistentes con NIU. Entre las características no compatibles con patrón NIU estaría la presencia de membranas hialinas, la presencia de focos con neumonía organizada, granulomas, marcado infiltrado inflamatorio intersticial alejado de las zonas de panalización, cambios predominantemente centrados en la vía aérea o la presencia de otros hallazgos sugestivos de un diagnóstico alternativo (Tabla 6).

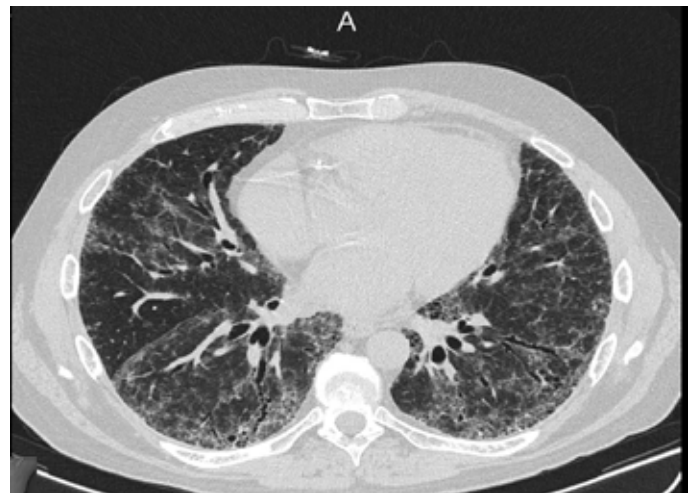
A pesar de unos criterios diagnósticos muy bien establecidos, tanto la sospecha diagnóstica como su confirmación final en la práctica clínica habitual presenta luces y sombras²⁷.

El diagnóstico de FPI debe ser preciso y riguroso. La aproximación diagnóstica, basada en el algoritmo que se presenta en la Figura 5, ha de ser dinámica, integrada y multidisciplinaria (clínicos, radiólogos y patólogos expertos).

Historia natural y pronóstico

La historia natural de la FPI es impredecible en el momento del diagnóstico. La supervivencia media desde el inicio de los síntomas se sitúa entre los 2 y 5 años. A pesar de la variabilidad clínica que pueden presentar los pacientes

Figura 4. Corte de TCAR característico de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática. Se muestra un patrón reticular de localización subpleural y la presencia de múltiples quistes de pequeño tamaño que representan áreas de panalización asociada.



con FPI, podemos describir 3 subgrupos. Por un lado está el grupo de progresores lentos, que son aquellos que pueden tener una estabilidad inicial o incluso estar asintomáticos durante 2-3 años, para luego proseguir con un deterioro funcional lento pero mantenido hasta la insuficiencia respiratoria crónica. Otro grupo alternará etapas de relativa estabilidad con episodios de agudización. Existe un grupo pequeño de pacientes, que tienen una forma de progresión de la enfermedad muy acelerada²⁸.

Tratamiento

La interpretación actual de la evidencia científica existente sobre el tratamiento de la FPI resulta dificultosa. Los estudios más antiguos incluían un grupo heterogéneo de enfermedades intersticiales (como la neumonía intersticial descamativa o la neumonía intersticial no específica) con una historia natural diferente a la FPI tanto en la evolución como en la respuesta al tratamiento esteroideo. Además existen muy pocos ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo con el suficiente peso científico que permita establecer recomendaciones definitivas.

Tabla 5. Criterios de patrón de NIU en la tomografía computerizada de alta resolución (modificado de Raghu²²)

Patrón de NIU (Las cuatro características)	POSIBLE patrón de NIU (Las tres características)	No concordante con Patrón de NIU (cualquiera de las siete características)
<ul style="list-style-type: none"> • Predominio basal, subpleural • Anomalia reticular • Panalización con o sin bronquiectasia por tracción • Ausencia de características incompatibles con el patrón de NIU. 	<ul style="list-style-type: none"> • Predominio basal, subpleural • Anomalia reticular • Ausencia de características incompatibles con el patrón de NIU. 	<ul style="list-style-type: none"> • Predominio en campos superior o medio. • Predominio peribroncovascular • Alteración extensa en vidrio esmerilado (extensión > alteración reticular) • Abundantes micronódulos (bilateral, predominantemente en lóbulos superiores) • Quistes discretos (múltiples, bilaterales, además de las áreas de panalización) • Discreta atenuación en mosaico / atrapamiento aéreo (bilateral, en tres o más lóbulos) • Consolidación en segmento(s) / lóbulo(s)

Tabla 6. Patrón de NIU: criterios histopatológicos (modificado de Raghu²²)

Patrón de NIU (Los cuatro criterios)	Patrón de NIU PROBABLE	Patrón de NIU POSIBLE (Los tres criterios)	NO patrón de NIU (Alguno de los seis criterios)
Evidencia de marcada fibrosis / deformación de la arquitectura, +/- panalización con distribución predominantemente subpleural/paraseptal Afectación parcheada del parénquima pulmonar por fibrosis Presencia de focos fibroblásticos Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo.	Evidencia de marcada fibrosis / deformación de la arquitectura, +/- panalización Ausencia de la afectación parcheada o de los focos fibroblásticos, pero no de ambos Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo Solo cambios tipo panalización ²	Afectación parcheada o difusa del parénquima pulmonar por fibrosis, con o sin inflamación intersticial Ausencia de otros criterios de NIU (ver columna Patrón NIU) Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU que sugieran un diagnóstico alternativo	<ul style="list-style-type: none"> • Membranas hialinas • Neumonía organizada • Granulomas • Marcado infiltrado celular inflamatorio intersticial además de la panalización • Cambios centrados predominantemente en las vías aéreas • Otras características sugestivas de un diagnóstico alternativo.

NIU: neumonía intersticial usual

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (modificado de²⁷)



A día de hoy el único tratamiento que aumenta la supervivencia en los pacientes con FPI es el trasplante de pulmón en casos seleccionados.

- Tratamiento clásico: corticoides e inmunosupresores. A pesar de que no se había llevado a cabo ningún estudio prospectivo, controlado con placebo con la asociación de corticoides e inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida) en el tratamiento de la FPI, estos se emplearon ampliamente siguiendo las recomendaciones internacionales elaboradas por la ATS y ERS en el año 2000. En el momento actual y con la evidencia científica que tenemos, podemos decir que a) los corticoides NO han demostrado ninguna eficacia en el tratamiento de la FPI²⁹; b) la asociación de corticoides, azatioprina y N-acetil cisteína no solo NO ha demostrado ninguna eficacia en el tratamiento de la FPI, sino que su uso incluso podría tener efectos fatales sobre el paciente³⁰. Por todo ello, y en base a las últimas recomendaciones no está recomendado su uso²².
- Posibilidades actuales:
 - *N-Acetilcisteína* (NAC): Dado su efecto antioxidante, su relativo escaso coste y buen perfil de efectos secundarios, la NAC se está empleando en el tratamiento de la FPI. La dosis empleada es de 600mg/8h. Hasta que se conozcan los resultados del estudio PANTHER no se podrá dilucidar la verdadera eficacia de la NAC en el tratamiento de la FPI³⁰.
 - *Pirfenidona*: La pirfenidona es un fármaco con propiedades antiinflamatorias y antifibróticas de administración oral. Su eficacia fue testada en 3 ensayos clínicos fase III, uno en población asiática y los dos restantes, publicados conjuntamente (Capacity 004 y 006)³¹, como estudios multicéntricos que incluyeron población europea y americana. Mientras que en uno de ellos (004) alcanzó el objetivo primario definido por la tasa de caída en el FVC, en el segundo (006) no se demostró dicho efecto, debido a que los pacientes del grupo control no se comportaron, en

cuanto a su pérdida de CV, como se esperaba por la experiencia comprobada en otros pacientes controles de FPI. Sin embargo un meta-análisis³² de los objetivos primarios de los estudios publicados demostró que pirfenidona reduce de manera significativa la tasa de caída de la FVC comparado con placebo. También se observaron efectos beneficiosos en varios objetivos secundarios como el tiempo de progresión libre de enfermedad, cambio categórico de la FVC o distancia recorrida en el test de paseo. En base a los estudios publicados estaría indicada en el tratamiento de la FPI de intensidad leve-moderada definida por FVC >50%, DLCO >35% y una distancia caminada en el test de paseo de 6 minutos mayor a 150 metros. En el momento actual es un fármaco que si bien ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2011, aún no se ha comercializado en España y que en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) ha requerido la realización de un ensayo clínico extra que aclare su eficacia para que sea aprobado.

- *Trimetopim/sulfametoxazol*: recientemente se ha publicado un ensayo clínico en el que en un grupo de 181 pacientes con FPI fueron tratados con cotrimoxazol o placebo; observaron que la adicción de cotrimoxazol al tratamiento estándar no tuvo efecto sobre la función pulmonar pero sí tuvieron una mejoría en la calidad de vida y una reducción en la mortalidad por todas las causas en aquellos que tomaron el tratamiento³³.
- Tratamientos no farmacológicos:
 - Trasplante pulmonar: El trasplante de pulmón es actualmente el único tratamiento que ha demostrado prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes con FPI. Desgraciadamente, el número de pacientes que se puede beneficiar de esta técnica es limitado (menores de 65 años y que cumplan los criterios requeridos - Tabla 4). Estos pacientes presentan una alta mortalidad en la lista de espera, lo que hace imprescindible que sean remitidos a un centro trasplantador de forma precoz, generalmente en el momento del diagnóstico.
 - Oxigenoterapia domiciliar: La indicación de oxigenoterapia en pacientes con FPI e insuficiencia respiratoria es fruto de la extrapolación de los estudios realizados en pacientes con EPOC. Hoy en día se acepta recomendar administrar oxigenoterapia crónica domiciliar ante la constatación de hipoxemia significativa en reposo (SaO₂ <88%) o caída en la saturación de oxígeno importante durante el ejercicio.
 - Rehabilitación respiratoria: No existen estudios que hayan demostrado los efectos beneficiosos de la rehabilitación sobre la supervivencia a largo plazo, sin embargo parece tener un impacto beneficioso en la distancia caminada en la prueba de 6 minutos y en la calidad de vida³⁴.

Conclusiones

Existen más de 150 entidades que puedan provocar EPID y suelen compartir características clínicas, radiológicas o funcionales. Una exhaustiva historia clínica, prestando especial

atención a exposiciones y datos exploratorios de secundarismos será fundamental para una correcta aproximación diagnóstica. El diagnóstico de las EPID debe ser secuencial, dinámico y multidisciplinar. El tratamiento será individualizado a cada EPID, y se basará en evitar la exposición al potencial agente causal cuando exista y tratamientos antiinflamatorios en aquellos casos que no hayan evolucionado a fibrosis franca y que se prevea algún beneficio.

La FPI tiene unas manifestaciones clínico-radiológicas bien definidas y se caracteriza por la presencia de un patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU) en una muestra de parénquima pulmonar. En determinados casos el diagnóstico puede basarse en criterios exclusivamente clínico-radiológicos. En la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico que modifique el pronóstico de la enfermedad. A los pacientes que cumplan los criterios requeridos para un trasplante de pulmón se les remitirá de forma precoz a una unidad de trasplante pulmonar.

Bibliografía

- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases. *Archivos de bronconeumología* 2003;39:580–600.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
- Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim Care Respir J* 2011;20:120.
- Coults DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 1994;150:967–72.
- Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:64–70.
- Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009;103:1122–9.
- Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:1722–7.
- Morell F, Levy G, Orriols R, Ferrer J, De Gracia J, Sampol G. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest* 2002;121:1239–44.
- Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, Bois du RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2012;185:1004–14.
- Lama VN, Martínez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clin. Chest Med.* 2004;25:435–53–v.
- Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration* 2004;71:209–13.
- Chetta A, Aiello M, Foresi A, Marangio E, D'Ipollito R, Castagnaro A, et al. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:170–5.
- Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;179:1043–7.
- Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, et al. Pathology of asbestosis- An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the college of american pathologists and pulmonary pathology society. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010;134:462–80.
- Dooms C, Seijo L, Gasparini S, Trisolini R, Ninane V, Tournoy KG. Diagnostic bronchoscopy: state of the art. *European Respiratory Review* 2010;19:229–36.
- Leslie KO. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005;128:513S–519S.
- Pajares V, Torrego A, Puzo C, Lerma E, Gil De Bernabé MA, Franquet T. Transbronchial lung biopsy using cryoprobes. *Archivos de bronconeumología* 2010;46:111–5.
- Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009;78:203–8.
- Rocco G, Martin-Ucar A, Passera E. Uniportal VATS wedge pulmonary resections. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;77:726–8.
- Fibla JJ, Molins L, Blanco A, Royo I, Martínez Vallina P, Martínez N, et al. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a prospective, multi-center study in 224 patients. *Archivos de bronconeumología* 2012;48:81–5.
- Ancochea J, Gómez J, Villar J, Xaubet A, Committee OBOTSSS. Consensus on the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia. *Archivos de bronconeumología* 2010;46:1–21.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;183:788–824.
- Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129–37.
- Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:242–8.
- Kim DS, Collard HR, King TEJ. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc* 2006;3:285–92.
- van den Blink B, Wijsenbeek MS, Hoogsteden HC. Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:515–20.
- Marcos PJ, Valenzuela C, Ancochea J. De la exclusión a la certidumbre. El recorrido hacia el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. *Archivos de bronconeumología* 2012;48:7–12.
- Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejía M, Beceril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS ONE* 2007;2:e482.
- Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;:CD002880.
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martínez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968–77.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–9.
- Cottin V. Changing the idiopathic pulmonary fibrosis treatment approach and improving patient outcomes. *European Respiratory Review* 2012;21:161–7.
- Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, Parfrey H, Clark AB, Wilson ECF, et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax* 2013;68:155–62.
- Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;:CD006322.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7.

Patrón de Brugada tipo II desencadenado por fiebre secundaria a una pielonefritis aguda por *Enterobacter aerogenes*.

Brugada pattern type II triggered by fever secondary to acute pyelonephritis by Enterobacter aerogenes

Gema García García¹, Sara González García¹, Dolores Magro Ledesma¹, Carlos Aranda López²

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Cardiología
Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Introducción

El síndrome de Brugada es una causa de muerte súbita cardíaca en pacientes sin cardiopatía estructural conocida. Este síndrome está relacionado con mutaciones en los genes que codifican la subunidad alfa de los canales de sodio del corazón. El síndrome de Brugada es un defecto autosómico dominante de la conducción cardíaca, que hasta en un tercio de pacientes están causadas por mutaciones en el gen SCN5A. Se caracteriza por alteraciones en el segmento ST en las derivaciones V1-V3 que se asemejan a un bloqueo de rama derecha y confieren alto riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita.¹

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 51 años con antecedentes personales de Diabetes Mellitus tipo II, fumadora de 3 cigarrillos al día y artrosis. Ingresó por presentar fiebre y dolor abdominal de 24 horas de evolución. El dolor se localizaba en fosa ilíaca izquierda y se acompañaba de náuseas y vómitos alimentarios. No refería

síndrome miccional. A la exploración física se objetivó temperatura de 39°C, auscultación cardíaca rítmica taquicárdica, abdomen doloroso en hipocondrio y fosa ilíaca izquierda, puñopercusión renal izquierda positiva y ausencia de signos de irritación peritoneal. El resto de la exploración era normal. Análiticamente, leucocitosis severa (37.100/mm³ con 34.400 neutrófilos/mm³), hiperglucemia (353 mg/dl) e hiponatremia leve (132 mmol/l). En el sistemático de orina, nitritos positivos, glucosuria y en el sedimento, bacteriuria, 1-5 hematíes por campo y 1-5 leucocitos por campo. El electrocardiograma (ECG) mostró una taquicardia sinusal a 130 latidos por minuto (lpm), supradesnivelación del segmento ST con morfología "en silla de montar" de V1 a V4, de hasta 3 mm en V2 y V3 compatible con patrón de Brugada patrón tipo II (Fig. 1.a). Las radiografías de tórax y abdomen y la ecografía abdominal fueron normales. Se trató como una pielonefritis aguda con ceftriaxona y tobramicina intravenosas con buena evolución clínica y analítica. Se realizó una seriación enzimática cardíaca completa que fue normal y se repitió el ECG sin fiebre, mostrando una taquicardia sinusal a 114 lpm, con segmento ST a nivel sin alteraciones agudas de repolarización (Fig.1.b). Se recibieron los hemocultivos y el

Figura 1a: El ECG durante el episodio febril muestra taquicardia sinusal y elevación del ST "en silla de montar" de V1 a V4 compatible con patrón de Brugada patrón tipo II.

Figura 1b: El ECG sin fiebre revela taquicardia sinusal y la normalización del segmento ST.



urocultivo, siendo positivos a *Enterobacter aerogenes*. La paciente negaba antecedentes de arritmias o síncope ni muerte súbita en familiares.

Discusión

Las mutaciones en los genes que codifican la subunidad alfa de los canales de sodio del corazón producen una disfunción o una inactivación en el canal de sodio cardíaco, dando lugar a una diferencia en el potencial de acción entre las células del epicardio y las transmurales, traduciéndose en el ECG en una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas².

Varios factores no genéticos se han descrito como posibles inductores del patrón electrocardiográfico del síndrome de Brugada. Los episodios febriles, la toma de cocaína o fármacos que bloquean los canales de sodio, como la ajmalina, la flecainida, la procainamida, los agentes α -adrenérgicos, los betabloqueantes, los antidepresivos tricíclicos o el litio pueden desencadenar formas asintomáticas de este síndrome, generalmente en presencia de las mutaciones en el gen SCN5A³⁻⁸, aunque solo se llegan a identificar en el 20% de los pacientes con el síndrome de Brugada⁹. La temperatura corporal elevada puede acelerar la inactivación de los canales de sodio con una recuperación más lenta, con aparición de la supradesnivelación del segmento ST en las precordiales derechas⁹⁻¹⁰.

Interpretamos el caso de nuestra paciente como un patrón de Brugada tipo II durante los episodios febriles de una pielonefritis aguda por *Enterobacter aerogenes*, con normalización

electrocardiográfica en los períodos sin fiebre. Dado que la enferma nunca había tenido arritmias ni síncope ni antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca no se realizó un estudio electrofisiológico ni se solicitó estudio genético. Fue dada de alta con fuertes recomendaciones para reducir energicamente la temperatura corporal durante cualquier episodio febril, evitar los fármacos que pueden desencadenar un síndrome de Brugada, además de un seguimiento periódico por parte de la Unidad de Arritmias³.

Bibliografía

1. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. Rev Esp Cardiol. 2009; 62(11):1297-315.
2. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. J Am Coll Cardiol 1999; 33(1):5-15.
3. Ozben B, Caymaz O, Erdogan O. Fever-induced precordial ST-segment elevation in a young man. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010; 38(1):35-7.
4. Labra-González R, Casares-Medrano J, Sánchez-Castaño A, López-Sánchez F. Síndrome de Brugada asintomático precipitado por una infección por el virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009. Med Clin (Barc). 2011; 136(5):222-229.
5. Serletis-Bizios A, Azevedo ER, Singh SM. Unmasking of Brugada syndrome during a febrile episode. Can J Cardiol. 2009; 25(4):239.
6. Tsarouhas K, Papalexis P, Kafantaris I, Tsitsimpikou Ch, Vavetsi S, Rentoukas E. Electrocardiographic findings compatible with Brugada syndrome in a patient with febrile respiratory infection. Hippokratia. 2010; 14(3):221-223.
7. Littmann L, Monroe MH, Svenson RH. Brugada-type electrocardiographic pattern induced by cocaine. Mayo Clin Proc 2000; 75(8):845-849.
8. Wright D, Salehian O. Brugada-type electrocardiographic changes induced by long-term lithium use. Circulation. 2010; 122(6):e418-419.
9. Keller DI, Huang H, Zhao J, Frank R, Suarez V, Delacrétaiz E, et al. A novel SCN5A mutation, F1344S, identified in a patient with Brugada syndrome and fever-induced ventricular fibrillation. Cardiovasc Res 2006; 70(3):521-529.
10. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. Circ Res 1999; 85(9):803-809.

Malária grave secundária a co-infecção por *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium ovale*

*Severe malaria caused by co-infection by *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium ovale**

Eduardo Ribeiro¹, Eduardo Oliveira¹, Marco Melo², Barbara Xavier²

¹Serviço de Medicina Interna. ²Serviço de Medicina Intensiva Centro Hospitalar do Baixo Vouga E.P.E. (CHBV). Aveiro. Portugal

Resumen

A malária é causada pela infecção por protozoários do género *Plasmodium*, sendo uma importante causa de doença, especialmente em países tropicais. O diagnóstico de malária é baseado na suspeita clínica e na deteção dos parasitas no sangue. O *P. falciparum* é a espécie que causa maior morbidade e mortalidade. O efeito da co-infecção por múltiplas espécies sobre a evolução clínica não é certo. Se os doentes não forem tratados eficazmente na fase inicial, a doença pode evoluir para malária grave, cujas manifestações mais comuns no adulto são coma, acidose metabólica, insuficiência renal, icterícia grave, lesão pulmonar aguda e ARDS. A malária grave apresenta uma taxa de mortalidade alta, mesmo com tratamento adequado. Apresentamos o caso de um doente com malária grave, secundária a co-infecção pelo *P. falciparum* e *P. ovale*, com disfunção multiorgânica, que evoluiu favoravelmente após internamento na Unidade de Cuidados Intensivos.

Palabras clave: Malária. *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium ovale*. Sepsis grave. Unidade de Cuidados Intensivos

Abstract

Malaria is caused by infection by protozoa of the genus *Plasmodium*, and is a major cause of disease, especially in tropical areas. The diagnosis of malaria is based on clinical suspicion and detection of the parasites in the blood. *Plasmodium falciparum* is the species that causes most morbidity and mortality. The effect of multiple species co-infection on clinical outcomes of malaria is uncertain. If patients are not effectively treated in the early stages, the disease may progress to severe malaria, whose most common manifestations in adults are coma, metabolic acidosis, renal failure, severe jaundice, acute lung injury and ARDS. Severe malaria has a high mortality, even with appropriate treatment. We present a patient with severe malaria, secondary to co-infection by *P. falciparum* and *P. ovale*, with multiorgan dysfunction, which dramatically improved after admission to the Intensive Care Unit.

Keywords: Malaria. *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium ovale*. Severe sepsis. Intensive Care Unit.

Introdução

A malária é uma importante causa de doença, especialmente em países tropicais. É causada pela infecção por protozoários do género *Plasmodium*, inoculados pela fêmea do mosquito *Anopheles*. As quatro espécies que infetam os seres humanos são o *P. falciparum*, o *P. vivax*, o *P. ovale* e o *P. malariae*, sendo que começam a surgir também infecções com o parasita da “malária macaco”, *P. knowlesi*¹.

Na sequência da picada de mosquitos infetados, os esporozoítos entram nos capilares e linfáticos da pele, invadindo de seguida os hepatócitos, onde se desenvolvem em merozoítos por meio de um processo de reprodução assexuada. Após um período de, pelo menos 7 dias, os hepatócitos infetados libertam dezenas de milhares de merozoítos que invadem, cada um, um eritrócito. Depois, cada merozoíto, ou sofre uma nova ronda de reprodução assexuada, ou se desenvolve na forma sexuada do parasita (gametócitos macho e fêmea). Os gametócitos não causam sintomas, sendo ingeridos pelos mosquitos e envolvendo-se na reprodução sexuada dentro do estômago do mosquito, perpetuando assim o ciclo².

Os sintomas da malária são provocados pela libertação de toxinas após o desenvolvimento do parasita nos estádios eritrocitários, estando associados com parasitémias assexuadas².

Os primeiros sintomas da malária são inespecíficos e semelhantes aos de uma síndrome gripal. Nesta fase inicial, os doentes podem ser facilmente tratados, com recuperação rápida e completa. Se, no entanto, o tratamento for atrasado ou ineficaz, principalmente no caso de infecção pelo *P. falciparum*, pode evoluir para malária grave¹.

A malária grave pode surgir rapidamente, com perigo de morte eminente, e caracteriza-se pela presença de um ou mais dos critérios da OMS³ (tabela 1).

Apresentamos o caso de um doente com malária grave, secundária a co-infecção pelo *P. falciparum* e *P. ovale*, com disfunção multiorgânica, que evoluiu favoravelmente após internamento na Unidade de Cuidados Intensivos.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 46 anos de idade, que recorreu ao Serviço de Urgência a 7/05/2011 por síndrome febril com 3 dias de evolução, associado a mialgias, náuseas, vômitos, cefaleias e mal-estar geral. Tinha regressado de Angola 12 dias antes, após uma estadia de 1 semana naquele país, tendo-se deslocado por diversas províncias e não tendo feito qualquer profilaxia para Malária.

Tinha antecedentes de malária vários anos antes, enquanto residia em Angola.

Na admissão apresentava-se orientado e colaborante, febril (39.3 °C), com sudorese profusa, pele e mucosas ictéricas, hipotensão

arterial (70/40 mmHg), taquicardia (125 batimentos/minuto), taquipneia (32 ciclos/minuto), sem alterações à auscultação pulmonar. O estudo complementar realizado na admissão revelou alcalose respiratória, com lactato 2.3 mmol/L, trombocitopenia (20 G/l), prolongamento do tempo de protrombina (TP) com INR 1.6, elevação da creatinina (3.9 mg/dl), da transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) – 460 u/l –, da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) – 256 u/l – da lactato desidrogenase (LDH) – 784 u/l –, e hiperbilirrubinemia (5.1 mg/dl) “à custa” da directa (3.24 mg/dl). Dados os antecedentes de malária e o contexto epidemiológico, foi feito o teste rápido para despiste de *Plasmodium*, que se revelou positivo. A análise microscópica veio a revelar co-infecção por *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium ovale*, embora com parasitémias baixas (<2%).

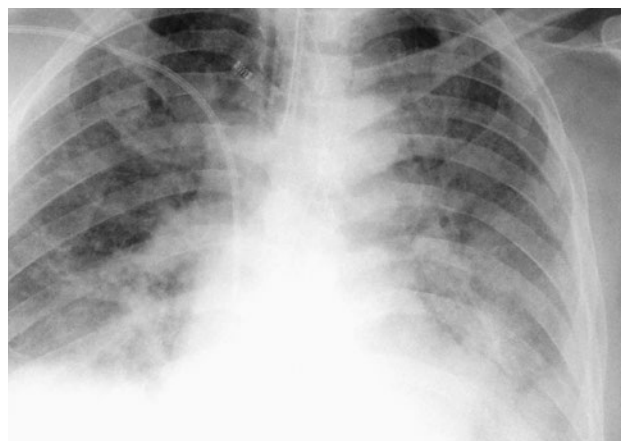
Iniciou nessa altura quinino por via oral, 600 mg q8h, e doxiciclina por via oral, 100mg q12h, além de suporte hemodinâmico com fluidos intravenosos. Apesar do suporte hemodinâmico, manteve-se hipotenso pelo que foi admitido na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) poucas horas depois com o diagnóstico de malária complicada por disfunção multiorgânica (cardiovascular, renal, hematológica e hepática) e hemólise. Apresentava *scores* APACHE II e SAPS II de 18 e 34 pontos, respetivamente. Iniciou nessa altura quinino por via intravenosa, 10 mg/kg q8h, e meropenem 1g q8h, mantendo a terapêutica com doxiciclina.

A 10/05 iniciou síndrome vertiginosa e hipoacúsia, em relação com toxicidade pelo quinino. Nesse mesmo dia desenvolveu síndrome de angústia respiratória aguda (ARDS), com necessidade de ventilação mecânica invasiva, que manteve até 17/05 (figura 1). Apresentou *score* de SOFA máximo de 17 pontos (figura 2) e, por persistência da instabilidade hemodinâmica, teve necessidade de doses elevadas de dobutamina e noradrenalina até 16/05, tendo-se mantido febril até 13/05. Houve necessidade de perfusão de soro glicosado a 30%, por hipoglicémia mantida.

Por trombocitopenia grave e prolongamento do tempo de protrombina, houve necessidade de 48 unidades de concentrado de plaquetas e 6 unidades de plasma fresco congelado. Apesar de apresentar hemólise, não teve necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos.

No estudo microbiológico realizado (8 hemoculturas, 3 uroculturas e 2 aspirados endotraqueais) não se isolou qualquer agente bacteriano ou fúngico.

Figura 1.- Radiografia de tórax



A partir do dia 13/05 teve melhoria de todas as disfunções, tendo sido alta a 20/05. Foi medicado com primaquina, 15mg q12h, durante 14 dias, como terapêutica de consolidação para evitar reativação da infeção pelo *P. ovale*. Dada a baixa incidência de défice de glicose 6-fosfato desidrogenase no nosso país⁴, não se testou este défice antes da terapêutica com primaquina.

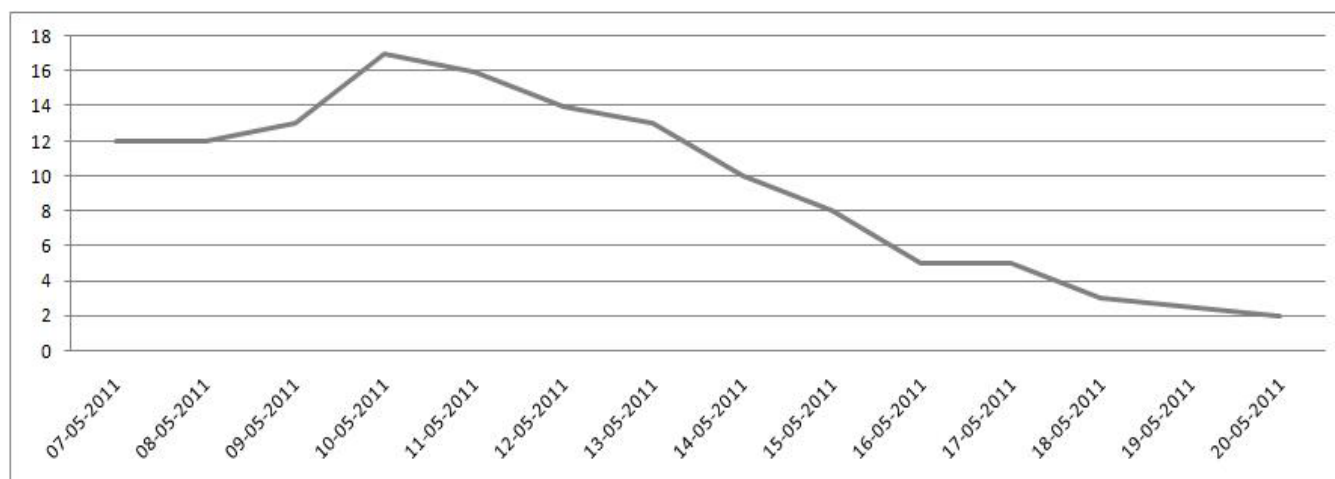
Foi observado em consulta externa 6 meses após a alta, encontrando-se totalmente recuperado e sem qualquer sequela.

Discussão

O diagnóstico de malária é baseado na suspeita clínica e na deteção dos parasitas no sangue. Os dois métodos de diagnóstico usados rotineiramente são a microscopia ótica e testes de diagnóstico rápido, sendo que estes últimos detetam antígenos ou enzimas específicos do parasita¹. Mais recentemente, surgiram métodos baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR), que são muito mais sensíveis, mas que, apesar disso, não são considerados métodos de diagnóstico de rotina⁵.

As infeções mistas são bastante comuns^{1,6-9}, particularmente em regiões endémicas de malária, tendo sido sugerido

Figura 2. Score de SOFA



que a interação entre as diferentes espécies pode ser a base da variabilidade na apresentação clínica e epidemiologia da malária^{6,7}. Das quatro espécies que infetam o ser humano, o *P. falciparum* é o que causa maior morbidade e mortalidade, mas a maioria das regiões é co-endémicas para algumas ou todas as outras três espécies. O efeito da co-infecção por múltiplas espécies sobre os resultados clínicos da malária não é certo⁷.

A infecção por *P. falciparum* classifica-se como malária complicada ou não complicada, consoante presente, ou não, pelo menos um dos critérios da OMS de malária grave (tabela 1).

Tabela 1. Critérios de malária grave da OMS

Clínicos	<p>Alteração do estado de consciência ou coma</p> <p>Prostração</p> <p>Incapacidade de se alimentar</p> <p>Convulsões múltiplas (mais de dois episódios em 24 h)</p> <p>Respiração profunda (respiração "acidótica")</p> <p>Choque (pressão arterial sistólica <70 mmHg em adultos e <50 mmHg em crianças)</p> <p>Icterícia</p> <p>Hemorragia espontânea</p> <p>Edema pulmonar</p>
Laboratoriais	<p>Hipoglicémia (glicose no sangue <2,2 mmol / l ou <40 mg / dl)</p> <p>Acidose metabólica (bicarbonato plasmático <15 mmol / l)</p> <p>Anemia normocítica grave (Hb <5 g / dl, hematócrito <15%)</p> <p>Hemoglobinúria</p> <p>Parasitemia elevada (>2% ou 100.000/μl em áreas de transmissão de baixa intensidade, ou > 5% ou 250.000/μl em áreas de transmissão de intensidade alta estável)</p> <p>Hiperlactacidémia (lactato > 5 mmol / l)</p> <p>Insuficiência renal (creatinina sérica > 265 mmol / l ou > 3 mg / dl)</p>

A malária grave apresenta uma taxa de mortalidade de 15% a 35%, mesmo com tratamento adequado^{1,10}. Sem tratamento é quase sempre fatal¹. As manifestações mais comuns no adulto são: malária cerebral (coma), acidose metabólica, insuficiência renal, icterícia grave, lesão pulmonar aguda (ALI) e ARDS¹.

A morte por malária grave ocorre frequentemente nas primeiras horas após a admissão, pelo que é essencial assegurar um tratamento antimalárico eficaz o mais rapidamente possível. Os objectivos secundários do tratamento passam pela prevenção de sequelas e de recrudescência. A abordagem ao doente com malária grave divide-se em quatro áreas: a avaliação clínica, o tratamento antimalárico específico, o tratamento adjuvante e cuidados de suporte¹.

A avaliação clínica pressupõe um diagnóstico diferencial adequado assim como avaliação da gravidade de todo o quadro. Deve ser realizado um exame físico detalhado, incluindo avaliação do estado de consciência¹. No doente inconsciente, deve ser assegurada uma via aérea segura¹ e, no doente com malária cerebral, deve ainda ser realizada uma punção lombar e análises do líquido para exclusão de outras causas de infecção do sistema nervoso central^{1,11}. O grau de acidose e nível de lactato devem ser avaliados, pois têm valor prognóstico, assim como a glicémia. Além destes testes, deverá ser realizado hemograma com contagem de plaquetas, estudo da coagulação e bioquímica sérica completa. Sempre que possível, devem ser realizadas hemoculturas e, se houver alguma dúvida relativamente ao diagnóstico, deve ser instituída antibioterapia empírica em paralelo com o tratamento antimalárico¹. No caso do nosso paciente, dada a baixa parasitemia e a gravidade do quadro, optou-se por esta conduta.

Na malária grave, é essencial que o tratamento antimalárico seja administrado o mais rapidamente possível, em doses eficazes por via intravenosa. Existem duas classes de medicamentos intravenosos disponíveis: os alcalóides de cinchona (quinino e quinidina), e os derivados de artemisini-

Tabela 2. Resultados laboratoriais

	07/05	08/05	09/05	10/05	11/05	12/05	13/05	14/05	15/05	16/05	17/05	18/05	20/05
Hemoglobina (g/dl)	15,2	13,5	13,3	13,3	12,9	11,1	11,0	9,8	9,9	10,0	10,3	11,3	12,3
Plaquetas (G/l)	20	29	11	8	9	33	70	97	140	199	261	318	388
INR	1,60	1,50	4,10	1,30	1,20	1,50	1,10	1,20	1,10	1,20	1,10	1,10	1,10
Creatinina (mg/dl)	3,9	4,0	3,4	2,6	2,4	2,2	2,0	1,9	1,7	1,6	1,3	1,1	1,1
TGO (u/l)	468	315	147	241	171	123	190	93	127	102	78	79	64
TGP (u/l)	256	224	164	178	149	120	289	97	135	158	162	181	161
LDH (u/l)	784	798	595	695	602	639	584	535	533	476	399	373	364
BT (mg/dl)	5,41	4,53	5,70	7,06	7,62	7,91	8,05	5,10	4,39	3,85	2,86	2,60	2,58
PCR (mg/dl)	16,79	18,86	24,61	20,29	17,94	22,65	23,22	15,58	7,77	4,38	2,81	2,20	1,47
INR: international normalized ratio; TGO: transaminase glutámico-oxalacética; TGP: transaminase glutámico-pirúvica; LDH: lactato desidrogenase; BT: bilirrubina total; PCR: proteína C reactiva													

na (artesunato)¹. Os estudos comparativos realizados entre o quinino e o artesunato no tratamento da malária grave mostraram reduções no risco de morte até 39% a favor do artesunato². Como esta última classe não está disponível na Europa, e no nosso hospital não dispomos de quinidina, não tivemos alternativa além do quinino.

Foram desenvolvidos vários sais de quinino para administração parentérica, mas o dicloridrato é o mais amplamente utilizado. Deve ser administrada uma dose de carga de 20 mg / kg de peso corporal, seguida de uma dose manutenção de 10 mg / kg de peso corporal q8h em perfusão lenta durante 4h¹. A razão para a dose de carga é a necessidade urgente de alcançar concentrações plasmáticas terapêuticas, levando à redução do tempo de febre e da parasitemia, embora não existam dados que demonstrem o seu impacto no risco de morte. A resistência do *Plasmodium* ao quinino é baixa¹². Apesar de relativamente bem tolerado, o quinino apresenta uma toxicidade que não é negligenciável, podendo provocar acufenos, vertigem, cefaleias, febre, síncope, delírio e náusea. Mais raramente pode causar anemia hemolítica, coma, falência respiratória, insuficiência renal e prolongamento do intervalo QT¹³, pelo que é necessária monitorização eletrocardiográfica¹.

Após o tratamento parenteral inicial, desde que o doente tolere a terapêutica oral, é essencial completar o tratamento com um antimalárico oral eficaz, clindamicina (20 mg/kg/dia) ou doxiciclina (100mg q12h). A recomendação atual é dar antimaláricos parenterais durante um mínimo de 24 h, ou até que o paciente tolerar medicação oral, antes de iniciar o tratamento oral¹.

É importante consolidar o tratamento com um agente oral no sentido de erradicar o parasita e evitar a recrudescência, particularmente no caso de co-infecção por *P. ovale* ou *P. vivax*². A primaquina continua a ser o único esquizotocida tecidual licenciado para prevenção da recidiva após a infeção, tendo um largo espectro único, sendo eficaz nos estádios hepáticos, nos estádios eritrocitários assexuados (excepto para o *P. falciparum*) e nos estádios eritrocitários sexuados¹³.

Na tentativa de reduzir a mortalidade da malária grave, foram avaliados vários tratamentos adjuvantes, incluindo dexame-tasona, anticorpos anti-factor de necrose tumoral(TNF)- α , pentoxifilina, desferroxamina, N-acetilcisteína, heparina, aspirina e manitol, não havendo evidências de que qualquer uma destas terapêuticas seja eficaz².

O tratamento de suporte é semelhante ao de outras infeções graves, havendo, no entanto, alguma incerteza sobre a gestão dos fluidos na malária grave, devendo evitar-se a hipervolemia no sentido de prevenir a ARDS². Como a malária grave se associa a disfunção multiorgânica, o tratamento de suporte visa também tratar as suas complicações, nomeadamente coma, hipertermia, convulsões, hipoglicémia, anemia, edema agudo do pulmão, lesão renal aguda, coagulopatia, acidose metabólica e choque¹.

O nosso doente salienta-se pela boa evolução que teve, apesar da gravidade do quadro clínico, com disfunção de múltiplos órgãos, cumprindo 8/16 critérios da OMS para malária grave. Desconhecemos qual o papel da co-infecção na gravidade do quadro clínico do nosso doente, dados os resultados presentes na literatura^{6,7}. Uma vez que o nosso doente já tinha tido malária alguns anos antes, sabendo-se que a imunidade se vai perdendo com o tempo, é muito provável que fosse não imune, o que pode ter contribuído para a gravidade do quadro.

Bibliografia

1. World Health Organization, 2010. Guidelines for the Treatment of Malaria. Second edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf. Visualizado em 22 de Outubro de 2012
2. Nadjim M, Behrens RH: Malaria: An Update for Physicians. *Infect Dis Clin N Am* 2012; 26: 243–259 doi:10.1016/j.idc.2012.03.010
3. Kopel E, Marhoom E, Sidi Y, Schwartz E: Short Report: Successful Oral Therapy for Severe Falciparum Malaria: The World Health Organization Criteria Revisited. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012; 86(3):409–411
4. Costa E, Barbot J, Coimbra E, et al: Déficit de glicose-6-fosfato desidrogenase em 10 famílias residentes no norte de Portugal. *Arquivos de Medicina* 1997; 11(2): 87-91
5. Batista-dos-Santos S, Raiol M, Santos S, Cunha MG, Ribeiro-dos-Santos A: Real-time PCR diagnosis of *Plasmodium vivax* among blood donors. *Malaria Journal* 2012, 11:345 doi:10.1186/1475-2875-11-345
6. Marques PX, Saúde F, Pinto VV, et al: *Plasmodium* species mixed infections in two areas of Manhica District, Mozambique. *Int J Biol Sci* 2005; 1:96-102
7. Bruce MC, Macheso A, Kelly-Hope LA, et al: Effect of Transmission Setting and Mixed Species Infections on Clinical Measures of Malaria in Malawi. *PLoS ONE* 2008; 3(7):e2775 doi:10.1371/journal.pone.0002775
8. Imwong M, Nakeesathit S, Day NPJ, White NJ: A review of mixed malaria species infections in anopheline mosquitoes. *Malaria Journal* 2011, 10:253.
9. Mehlotra RK, Lorry K, Kastens W, et al: Random Distribution of Mixed Species Malaria Infections in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62(2):225–231
10. Taylor WRJ, Hanson J, Turner GDH, White NJ, Dondorp AM: Respiratory Manifestations of Malaria. *Chest* 2012; 142(2):492–505
11. Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R, et al: Brain Swelling and Mannitol Therapy in Adult Cerebral Malaria: A Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(4):349–355
12. Achan J, Talisuna AO, Erhart A, et al: Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malaria Journal* 2011; 10:144
13. Kevin Baird J: Effectiveness of Antimalarial Drugs. *N Engl J Med* 2005; 352:1565-1577

Infecção pulmonar por *rhodococcus equi* em doente VIH+.

A proposito de um caso

Lung infection by rhodococcus equi in hiv+ patient. A case report

João Faria, Joana Simões, Eduardo Eiras, António Furtado

Serviço de Medicina Interna. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. Portugal

Resumo

Apesar do aumento no número de casos de infecção humana por *Rhodococcus equi* (*R. equi*) registado nas últimas décadas, sobretudo em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), esse diagnóstico permanece uma raridade. Os autores apresentam um caso de infecção pulmonar por *R. equi* num homem de 36 anos com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). A doença manifestou-se de forma insidiosa, apresentando-se radiologicamente sob a forma de lesão pulmonar esquerda com cavitação e nível hidroaéreo, tendo sido inicialmente colocada a hipótese diagnóstica de tuberculose pulmonar (TP) dada a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) na expectoração ter sido positiva. Posteriormente, foi possível isolar o *R. equi* nas culturas de expectoração e lavado broncoalveolar (LBA). O estudo anátomo-patológico confirmou a presença concomitante de malacoplaquia pulmonar. O doente cumpriu antibioticoterapia dirigida ao agente e teve boa evolução clínica, analítica e radiológica.

Palabras clave: *Rhodococcus equi*. VIH. Infecção pulmonar. Malacoplaquia, revisão.

Abstract

Despite the increasing number of cases of human infection by *Rhodococcus equi* (*R. equi*) registered in recent decades, especially in HIV-infected patients, it remains a rare disease. The authors report a case of lung infection by *R. equi* in a 36 year-old man with AIDS. The disease had an insidious onset, presenting radiologically as a left lung lesion with cavitation and fluid level. Initially, pulmonary tuberculosis had been suspected, given the presence of acid-fast bacilli in sputum smears. Later, it was possible to isolate the *R. equi* in cultures of sputum and bronchoalveolar lavage. The anatomopathological study confirmed the presence of pulmonary malacoplakia. Directed antibiotic therapy was initiated and the patient presented good evolution.

Keywords: *Rhodococcus equi*. HIV. Lung infection. Malacoplakia, review.

Introdução

A elevada prevalência de tuberculose em Portugal será provavelmente um motivo frequente de erro de diagnóstico de infecção pulmonar por *Rhodococcus equi* (*R. equi*), dadas as semelhanças na apresentação clínica e imagiológica, bem como a positividade no exame de álcool-ácido-resistência que ambos os agentes partilham. Os autores apresentam um caso que é o paradigma deste equívoco diagnóstico.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 36 anos, com infecção VIH conhecida desde 2003, diagnóstico concomitante com tuberculose pulmonar (TP) (SIDA estágio C3 - *Centers for Disease Control and Prevention*). Em 2005 abandona a consulta de seguimento e a terapêutica anti-retroviral. Regressa à consulta em Maio de 2009 por um quadro de infecção respiratória, e o exame microbiológico de expectoração revelou a presença de BAAR. O quadro foi interpretado como TP e foi iniciado tratamento com anti-bacilares (isoniazida + rifampicina (RMP) + pirazinamida + etambutol + estreptomicina). Em Setembro de 2009, o doente apresentou novo quadro de infecção respiratória. Do estudo realizado: contagem de CD4+ - 35/μL, carga viral - 143000 cópias/ml, telerradiografia de tórax (Figura 1) e tomografia computadorizada de tórax (Figura 2) revelaram lesão pulmonar esquerda com cavitação e nível hidroaéreo. O doente foi internado, manteve os antibacilares e iniciou imipenem+cilastatina. Foi realizada broncofibroscopia que revelou várias lesões pediculadas e o exame histológico mostrou aspectos morfológicos e achados histoquímicos compatíveis com malacoplaquia pulmonar (Figura 3).

O facto de as culturas de expectoração e do lavado broncoalveolar (LBA) em meio líquido para micobactérias surgirem persistentemente contaminadas, levou a que se realizassem culturas em aerobiose com o objectivo de esclarecer o agente contaminante. Após 72 horas de incubação em aerobiose foi possível observar a existência de colónias mucóides de cor salmão que foram identificadas como *Rhodococcus spp.* A estirpe foi posteriormente classificada como *R. equi* por sequenciação molecular. O antibiograma revelou sensibilidade para carbapenemos e RMP, pelo que

Figura 1. Telerradiografia do tórax em PA: opacidade com nível hidroaéreo no pulmão esquerdo, sugestiva de abscesso





Os medicamentos xenéricos e as medidas de eficiencia son o esforzo común que permite aos galegos disfrutar dunha sanidade mellor para todos, hoxe e mañá.

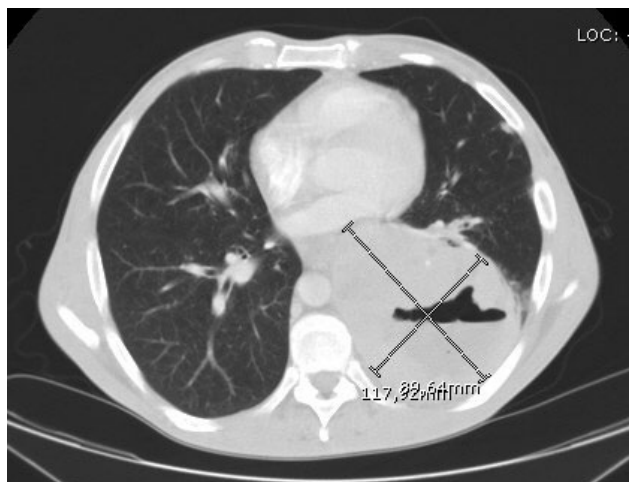
Sanidade Pública de Galicia
Entre todos, de todos, para todos



XUNTA DE GALICIA

xunta.es

Figura 2. Tomografia computadorizada do tórax: opacidade com dimensões (19 x 11.7 x 9 cm), com cavitação e nível hidroaéreo, no lobo inferior do pulmão esquerdo



o doente cumpriu 39 dias de tratamento com a associação de imipenem+cilastatina e RMP, com boa evolução clínica, analítica e radiológica. Teve alta com indicação para manter antibioterapia com RMP durante pelo menos 2 meses, mas com o objectivo de completar 6 meses de tratamento. Foi observado em consulta cerca de 1 mês após a alta, apresentando-se assintomático, com franca melhoria imagiológica. Iniciou terapêutica anti-retrovírica com supressão da replicação vírica e recuperação da imunidade.

Discussão

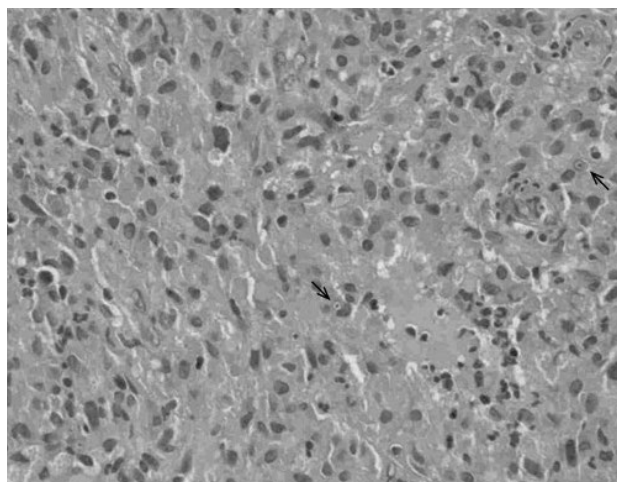
O *R. equi* (anteriormente designado por *Corynebacterium equi*) é um cocobacilo, gram-positivo, aeróbio, intracelular facultativo, parcialmente álcool-ácido resistente¹⁻³. Foi isolado pela primeira vez em 1923 em cavalos (seu principal hospedeiro natural)¹⁻⁴.

A infecção humana por *R. equi* é rara, afectando sobretudo indivíduos com comprometimento da imunidade celular, maioritariamente doentes com SIDA³. Pode ser adquirida por exposição ambiental ao agente, geralmente secundária a lesões transcutâneas, ou por contacto com animais (principalmente equinos)¹⁻³. A incidência da rodococose é maior em doentes do sexo masculino (3:1), na 3ª e 4ª décadas¹.

O local mais frequentemente afectado é o pulmão, no entanto, outros locais podem ser acometidos pela infecção⁵⁻⁶. As apresentações clínicas mais frequentes são a pneumonia necrosante e o abscesso pulmonar^{3-4,7-8}, que em doentes imunodeprimidos/infecção VIH, nos devem fazer pensar também, para além de outros agentes bacterianos, nos seguintes diagnósticos diferenciais: *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* e infecções fúngicas⁴.

O *R. equi* é um microorganismo que cresce em meios não selectivos, usados rotineiramente em laboratórios, inclusivamente em meios utilizados para isolamento de micobactérias⁴. As colónias aparecem com aspecto liso, irregular, e altamente mucóide dentro de 48h de incubação, desenvolvendo, geralmente ao fim de 4-7 dias, uma coloração rosasalmão⁴⁻⁵.

Figura 3. Microscopia óptica - PAS, 100x: presença de corpos de *Michaelis-Gutmann* (setas) no citoplasma de células histiocíticas, com "morfologia em alvo"



Em termos histopatológicos, na infecção por *R. equi* há tipicamente uma reacção granulomatosa necrosante dominada por macrófagos de citoplasma granular PAS+, que pode conter um grande número de formas cocobacilares gram positivas^{3,6}. A infecção por *R. equi* está também associada a *malacoplaquia*, uma alteração histopatológica que se caracteriza pela presença de histiócitos contendo inclusões lamelares de ferro e cálcio designadas por *corpos de Michaelis-Gutmann*, que se pensa serem resultantes da digestão intracelular incompleta de bactérias fagocitadas pelos macrófagos⁹⁻¹⁰.

Não está estabelecida uma terapêutica *standard* para a infecção por *R. Equi*⁸. Segundo diversos autores nos doentes imunocomprometidos deverá ser usada uma terapêutica combinada de 2 ou mais antibióticos, sendo que um destes deverá ter penetração intra-celular (ex. RMP)^{3,11-12}. A duração do tratamento deverá ser igual ou superior a 2 meses (6 meses no caso de doentes imunocomprometidos)^{1,13}. Em certos casos, nomeadamente quando falha o tratamento médico, alguns autores sugerem o tratamento cirúrgico^{1,7}.

O prognóstico da infecção humana por *R. equi* está relacionado com o estado imunológico do doente². Nos doentes imunodeprimidos não tratados a doença tende a ser crónica e progressiva e a mortalidade associada à infecção pode atingir 50 a 55% nos doentes com infecção pelo VIH². Com o aparecimento da *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (HAART) houve uma redução na incidência de infecções oportunistas e o seu prognóstico melhorou¹⁴. Estudos mostram um efeito favorável da combinação de agentes antimicrobianos e HAART^{11,14}.

No caso apresentado, o contexto em que a infecção surgiu está de acordo com as descrições da literatura, tratava-se de um doente com diagnóstico prévio de SIDA, com um quadro de infecção respiratória de evolução insidiosa, com tradução radiológica compatível³. Depois de ter sido isolado o *R. equi*, foi revista a anamnese inicial, e o doente admitiu ter contac-

tado nos últimos 6 meses com cavalos. Aliado ao contexto clínico, as alterações anátomo-patológicas, nomeadamente *malacoplaquia*, foram determinantes para a suspeição diagnóstica, cuja confirmação foi possível através do isolamento do agente nos exames microbiológicos. Estes isolamentos que inicialmente eram interpretados como contaminação, apenas passaram a ser considerados como agente infectante e identificados, quando foi colocada a hipótese de infecção por *Rhodococcus*. O tratamento com RMP iniciado previamente ao diagnóstico, aquando da suspeita de TP, terá sido provavelmente o principal factor responsável pela boa evolução que o doente apresentou, dado ser um antibiótico com penetração intracelular. O doente acabou por completar cerca de 6 meses de tratamento com RMP, intercalados por 39 dias da associação com imipenem+cilastatina. Ainda que controverso, foi decidida monoterapia para ambulatório com RMP dada a rápida resolução do quadro clínico e radiológico, bem como a recuperação da imunidade que o doente apresentou.

Em conclusão, o *R. equi* é um microrganismo raramente encontrado em humanos, apesar de se estar a tornar um agente oportunista emergente, principalmente em doentes com infecção pelo VIH. A alta prevalência de TP na nossa população, aliada à álcool-ácido-resistência que o *R. equi* apresenta em comum com as micobactérias, pode levar ao diagnóstico errado de TP, pelo que a identificação do agente é fulcral para o diagnóstico.

Bibliografia

1. Esteves P, Mineiro A, Serrado M et al. *Rhodococcus equi* pneumonia in an HIV+ patient: An uncommon association. *Rev Port Pneumol*. 2007;13(5): 703-9.
2. Secchi C, Pereira F, Perez RL et al. Bacteremia por *Rhodococcus equi* em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* (2006); 39(6): 570-572.
3. Speck D et al. A pulmonary mass caused by *Rhodococcus equi* infection in a renal transplant recipient. *Nat Clin Pract Nephrol* (2008);vol4 n°7:398-403.
4. Munsakul W et al. Pulmonary *Rhodococcus* in AIDS Patients: Report of Two Cases in Bangkok Metropolitan Administration Medical College and Vajira Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents* (2004); 21: 25-8.
5. Roda RH et al. *Rhodococcus equi* pulmonary-central nervous system syndrome: brain abscess in a patient on high-dose steroids—a case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* (2009); 63: 96–99.
6. Tuon FF, Siciliano RF, Al-Musawi T, Rossi F, Capelozzi VL, Grysckek RC, et al. *Rhodococcus equi* bacteremia with lung abscess misdiagnosed as corynebacterium: a report of 2 cases. *Clinics (Sao Paulo)* (2007); 62(6): 795-8.
7. Severo LC, Ritter P, Petrillo VF, Dias CAG, Porto NS. Infecção pulmonar por "*Rhodococcus equi*": relato dos dois primeiros casos brasileiros. *J Pneumol* (2001); 27: 158-162.
8. Marchiori E, Müller NL, Mendonça RG et al. *Rhodococcus equi* pneumonia in AIDS: high-resolution CT findings in five patients. *Br J Radiol* (2005); 78:783–786.
9. Scannell K, Portoni EJ, Finkle HI and Rice M. Pulmonary malacoplakia and *Rhodococcus equi* infection in a patient with AIDS. *CHEST* (1990) 97:1000-1001.
10. Shin MS, Cooper JA Jr, Ho KJ. Pulmonary Malacoplakia Associated With *Rhodococcus equi* Infection in a Patient With AIDS. *CHEST* (1999); 115:889–892.
11. Topino S, Galati V, Grilli E, Petrosillo N. *Rhodococcus equi* Infection in HIV-Infected Individuals: Case Reports and Review of the Literature. *AIDS Patient Care and STDs* (2010); 24(4): 211-222.
12. Donisi A, Suardi MG, Casari S et al. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients. *AIDS* (1996); 10(4): 359-62.
13. Weinstock DM, Brown AE. *Rhodococcus equi*: an emerging pathogen. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America (2002);34:1379-85.
14. Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL et al. Prognosis and Clinical Evaluation of Infection Caused by *Rhodococcus equi* in HIV-Infected Patients* A Multicenter Study of 67 Cases. *CHEST* (2003); 123: 1970–1976.

Necrose tubular aguda e anemia grave após uso intermitente de rifampicina

Acute tubular necrosis and severe anemia after intermittent use of rifampicin

Eduardo Santos¹, Carla Dias², Paula Dias³, Jorge Almeida³

¹Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV). Aveiro. Portugal

²Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de S. João (CHSJ). Porto. Portugal

³Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de S. João (CHSJ). Porto. Portugal

Resumo

A rifampicina (RFP) pode ser administrada diariamente ou num esquema intermitente. Quando é administrada de forma intermitente pode produzir reações imuno-alérgicas graves. Apresentamos o caso clínico de um paciente que, após tratamento com RFP de forma intermitente para uma infeção por *Mycobacterium intracellulare*, desenvolveu quadro de necrose tubular aguda, anemia, prolongamento dos tempos de coagulação e citólise hepática ligeira. Após suspensão do fármaco houve recuperação em 24h das alterações da coagulação e da citólise hepática, tendo tido no entanto necessidade de hemodiálise por persistência de anúria e uremia, e transfusão de concentrados de eritrócitos pela gravidade da anemia. Teve alta com recuperação de todas as disfunções.

Palabras clave: Rifampicina. Insuficiência renal aguda. Hepatite. Coagulação intravascular disseminada. Anemia hemolítica.

Abstract

Rifampicin (RFP) may be administered on a daily or intermittent base. When administered intermittently it can produce severe immunoallergic reactions. We present a report of a patient who developed acute tubular necrosis, anemia, prolongation of clotting times and mild hepatic cytolysis after therapy with RFP on an intermittent basis directed to a *Mycobacterium intracellulare* infection. After suspension of the drug the patient recovered from clotting disturbance and hepatic cytolysis in 24h, but required hemodialysis for persistent anuria and uremia, and packed cells transfusion because of the severity of anemia. He was discharged with total recovery of all those dysfunctions.

Keywords: Rifampicin. Acute renal failure. Disseminated intravascular coagulation. Hepatitis. Hemolytic anemia.

Introdução

A rifampicina (RFP) é um antibiótico semissintético derivado das rifamicinas, um grupo de agentes antibacterianos produzidos pelo fungo *Amycolatosis mediterranei*. A RFP foi inicialmente desenvolvida para tratar a tuberculose, mas, mais recentemente, tem sido usada contra outras bactérias¹, podendo ser administrada diariamente ou num esquema intermitente^{2,3}.

Quando a RFP é administrada de forma diária, os possíveis efeitos adversos incluem reações alérgicas mediadas por IgE, erupções cutâneas, desconforto gastrointestinal, hepatotoxicidade, e interações medicamentosas, mas quando administrada de forma intermitente pode produzir efeitos adversos mais graves conhecidos como reações imuno-mediadas por IgG e IgM, dirigidas contra os eritrócitos, plaquetas e outras células alvo que expressam o antigénio "I" do sangue, incluindo as células epiteliais tubulares renais².

A administração RFP, mesmo em doses pouco usuais, de forma intermitente ou diária, pode resultar na sensibilização com um aumento rápido no título de anticorpos após a exposição repetida ao fármaco². O tratamento com uma única dose de RFP pode induzir sensibilização, resultando em reações imuno-alérgicas após reexposição, enquanto a administração diária de RFP poderá conferir tolerância imunológica contra estas reações².

Apresentamos um paciente que teve uma reação imuno-alérgica grave, após tratamento com RFP para uma infeção por *Mycobacterium intracellulare*.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 69 anos de idade, admitido na nossa Unidade por quadro de insuficiência renal aguda (IRA) oligúrica, anemia e elevação dos enzimas de citólise hepática. Tratava-se de ex-fumador de 60 unidades-maço/ano, com doença pulmonar obstrutiva crónica e sequelas de tuberculose pulmonar (TP) tratada em 2004, durante 9 meses.

Em Agosto de 2011 iniciou quadro de tosse produtiva e astenia. Imagiologicamente na radiografia torácica apresentava infiltrado bilateral, além de alterações sequelares de TP (fibrose e bronquiectasias de tração). A pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR) na expectoração foi positiva, pelo que iniciou fármacos antituberculosos (rifampicina 600 mg/dia, isoniazida 300 mg/dia, pirazinamida 2000 mg/dia e etambutol 1600 mg/dia) por suspeita de reactivação de TP, após o que teve quadro de IRA com necessidade de hemodiálise, tendo recuperado a função renal. Nessa altura suspendeu todos os fármacos antituberculosos.

Em Setembro de 2011 foi identificado *Mycobacterium intracellulare* em 3 amostras de expectoração colhidas em Agosto de 2011 e, uma vez que reunia todos os critérios para diagnóstico de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas (tabela 1), com indicação para tratamento⁴, iniciou etambutol 1600 mg/dia e claritromicina 500 mg bid em ambulatório, tendo sido internado no Serviço de Pneumologia em Outubro de 2011 para início de

tratamento com rifampicina, em doses crescentes até 600 mg/dia, sob vigilância. À 6ª toma de rifampicina sofreu agravamento dos valores séricos de ureia (63 mg/dl), aspartato aminotransferase (AST) – 51 u/l – e gama-glutamiltanspeptidase (GGT) – 100 u/l –, motivo pelo qual suspendeu a sua toma durante 6 dias, até normalização destes valores. Após este período, retomou a RFP, agora apenas com 300 mg/dia e, 18h depois, iniciou quadro de IRA oligúrica (ureia 138 mg/dl e creatinina 5,6 mg/dl), anemia (Hb 8,6 g/dl) e elevação da AST (81 u/l) tendo sido admitido na nossa Unidade para diagnóstico e tratamento.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em doentes seronegativos para VIH e sem outro factor de imunodepressão grave

Critérios clínicos
A) Sinais ou sintomas compatíveis (tosse, fadiga, febre, perda de peso, hemoptises, dispneia) com deterioração do estado clínico e B) Exclusão de outras doenças que expliquem o quadro
Critérios imagiológicos
A) Qualquer uma das seguintes alterações na radiografia do tórax - Infiltrados, com ou sem nódulos (persistentes desde há > 2 meses ou com agravamento progressivo); - Cavitação; - Nódulos ou B) Qualquer uma das seguintes alterações na tomografia computadorizada de alta resolução - Nódulos pequenos múltiplos; - Bronquiectasias multifocais, com ou sem nódulos pulmonares.
Critérios bacteriológicos
A) Pelo menos 3 amostras de expetoração ou lavado broncoalveolar (LBA) no intervalo de 1 ano com - 3 culturas positivas, com pesquisas de BAAR negativas ou - 2 culturas positivas e 1 pesquisas de BAAR positiva ou B) Apenas disponível um LBA - Cultura positiva com crescimento de 2+, 3+ ou 4+ ou - Cultura positiva com pesquisa de BAAR de 2+, 3+ ou 4+ ou C) Biopsia - Crescimento positivo na cultura de tecido pulmonar ou - Granuloma e / ou pesquisa de BAAR positiva no tecido pulmonar, com > 1 culturas de expetoração / LBA positivas ou - Crescimento positivo na cultura de tecido extrapulmonar
Nota: Para se fazer o diagnóstico de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas, têm que ser cumpridos todos os critérios – clínicos, imagiológicos e bacteriológicos.

Na nossa Unidade realizou estudo complementar que foi sugestivo de necrose tubular aguda (fração de excreção de sódio – 2,8%; rácio azoto ureico:creatinina – 11,8:1; sem eosinofilia ou eosinofília), não tendo sido realizada biopsia renal, pela evolução do doente. A serologia para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) foi negativa. O doente apresentava ainda distúrbio da coagulação, em relação com provável coagulação intravascular disseminada (CID), com prolongamento dos tempos de coagulação e elevação dos D dímeros (tabela 2), embora sem fenómenos trombóticos, hemorrágicos ou trombocitopenia. O estudo etiológico da anemia foi sugestivo de anemia hemolítica não imune, com teste de Coombs direto negativo, hiperbilirrubinemia (total – 2,73 mg/dl, indirecta – 1,59 mg/dl) e lactato desidrogenase (LDH) – 1528 u/l, embora com pouco consumo de haptoglobina e menos de 2% de esquizócitos no sangue periférico.

Foi admitida toxicidade pela rifampicina como causa do quadro, pelo que se suspendeu o fármaco e se iniciou fluidoterapia. As alterações da coagulação e da citólise hepática reverteram 24h depois, apenas com a suspensão da RFP, sem necessidade de administração de plasma. Ao 3º dia, por persistência da oligúria e uremia, iniciou hemodiálise, tendo recuperado diurese após a 3ª sessão. Pela gravidade da anemia, teve necessidade de transfusão de 4 unidades de concentrado de eritrócitos.

Foi transferido para o Serviço de Pneumologia após 5 dias de internamento na nossa Unidade, tendo tido alta 17 dias depois, já sem anemia ou disfunção renal.

Tabela 2. Resultados laboratoriais

	D-0	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6
Hemoglobina (g/dl)	10,6	8,6	7,0	8,8	8,6	7,9	9,6
Leucócitos (G/l)	11,17	46,45	27,85	24,19	15,35	13,31	10,81
Neutrófilos (%)	63,5	92,3	86,9	87,1	83,6	65,3	60,1
Eosinófilos (%)	4,2	0,2	1,7	0,0	0,1	3,8	5,0
Linfócitos (%)	22,0	2,6	6,0	6,2	7,3	15,8	17,4
Plaquetas (G/l)	447	278	221	213	186	163	148
Fibrinogénio (mg/dl)		264		416			
D dímeros (µg/ml)		46,75		6,28			
TP (seg.)		21,9	13,0				
APTT (seg.)		46,2	29,1				
Ureia (mg/dl)	23	138	149	176	150	115	58
Creatinina (mg/dl)	0,9	5,6	6,6	7,5	6,9	5,7	4,0
AST (u/l)	25	81	45	31	35		30
ALT (u/l)	34	38	33	29	43		40
LDH (u/l)		1528	1010	758	616	489	439
GGT (u/l)		90	68	83			
FA (u/l)		87	88	79			
BT (mg/dl)	0,56	2,73	1,66	1,23	1,08		1,16
BC (mg/dl)	0,17	1,14	0,7	0,5	0,42		0,37
TP – tempo de protrombina; APTT – tempo de tromboplastina parcial ativada; AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase; LDH – lactato desidrogenase; GGT – gama-glutamiltanspeptidase; FA – fosfatase alcalina; BT – bilirrubina total; BC – bilirrubina conjugada;							

Discussão

O tratamento actualmente recomendado para as infecções pulmonares por *Micobacterium avium complex* (MAC) é claritromicina (500 mg bid) ou azitromicina (250 mg/dia ou 500 mg 3 vezes por semana), rifampicina (600 mg/dia) ou rifabutina (300 mg/dia), e etambutol (25 mg/kg/dia 2 meses, e depois 15 mg/kg/dia). Se o doente tolerar, poderá associar-se ainda estreptomicina (500mg – 1000mg 3 vezes por semana), durante as primeiras 8-12 semanas. Este tratamento deverá ser mantido até as culturas serem negativas durante 1 ano⁴. Em caso de toxicidade à rifampicina, com necessidade da sua suspensão, o fármaco de eleição deverá ser uma fluoroquinolona (levofloxacina 750 – 1000 mg/dia ou ofloxacina 400 mg bid), pela sua actividade bactericida e boa distribuição tecidual, devendo manter-se a terapêutica de associação, pela elevação ocorrência de resistências entre as fluoroquinolonas⁵.

Na literatura encontramos vários relatos isolados de casos de IRA⁶⁻⁸, hepatite⁹⁻¹¹, CID^{2,12,13} e anemia hemolítica^{14,15}, após a administração intermitente de RFP. O nosso paciente destaca-se pela gravidade do quadro clínico, tendo apresentado simultaneamente IRA, anemia e, ainda que com menor gravidade, prolongamento dos tempos de coagulação e citólise hepática. A gravidade do nosso doente provavelmente não terá sido maior pelo diagnóstico precoce da situação de toxicidade e atempada suspensão da RFP.

A IRA associada à toma de RFP geralmente ocorre em pacientes que tomam o fármaco de forma intermitente, começando tipicamente após reexposição ao fármaco, com apenas alguns casos isolados relatados no regime diário^{6,8}. A RFP causa IRA devido à formação de imuno-complexos com o fármaco e posterior ligação destes ao antigénio "I" das células tubulares renais, levando a dano tubular e intersticial no rim^{6,7}. Os principais padrões histológicos de lesão renal associada ao uso de RFP são a necrose tubular aguda (NTA) e a nefrite intersticial (NI). A NTA é o mais comum, ocorrendo como uma reação fulminante, com sintomas abdominais, hemólise e trombocitopenia. A NI tem sido descrita como insidiosa, com sintomas semelhantes à síndrome gripal. O prognóstico da IRA secundária à RFP é geralmente bom⁶. Por norma, a mortalidade é baixa, ocorrendo recuperação completa da função renal. O principal fator de prognóstico é a duração da fase de anúria que, se prolongada, se associa a necessidade de diálise e a uma taxa de redução de azotemia lenta¹².

A hepatite é uma reação involuntária à toma de RFP, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes⁹, sendo mais frequente (2,6%) com a coadministração de Isoniazida¹⁰. O mecanismo de patogénese da hepatotoxicidade da RFP não está totalmente esclarecido. Embora possa existir uma toxicidade dose-dependente, não foi ainda demonstrada uma correlação direta entre os níveis séricos e a hepatotoxicidade. A hipersensibilidade pode ser uma possibilidade. Uma alteração nos níveis de antioxidantes, com aumento da peroxidação lipídica, pode sugerir um mecanismo oxidativo para a hepatotoxicidade induzida pela RFP⁹. A desnutrição pode ser um fator de risco, levando à depleção das reservas de glutationa e fazendo com que os pacientes fiquem mais vulneráveis a lesões oxidativas¹¹. Os pacientes com doença hepática pré-existente correm maior risco, tendo sido observado um aumento do risco de hepatotoxicidade em pacientes com aminotransferase basais anormais^{10,11}. Os pacientes geralmente recuperam completamente após suspensão da RFP⁹. A incidência de CID após uso intermitente de RFP é baixa, mas pode ocorrer repentinamente após reexposição, em alguns casos logo nos primeiros 30 minutos após a ingestão. Acredita-se que a CID resulte da ativação do complemento mediada por anticorpos². A RFP pode funcionar como um hapteno, levando à formação de anticorpos anti-RFP^{12,14}. Após a reexposição ao fármaco, ocorre formação de com-

plexos RFP-anticorpo que, ou se ligam ao complemento no sangue, ou são primeiro absorvidos pela membrana dos glóbulos vermelhos e plaquetas, ativando de seguida o complemento e levando à destruição das células, provocando anemia e trombocitopenia imunes^{2,12}. A exposição aos constituintes dos eritrócitos destruídos, leva à ativação da cascata de coagulação². A abordagem da CID induzida pela RFP consiste na suspensão do fármaco e transfusão de plaquetas, concentrados de eritrócitos e plasma^{2,12}.

A hemólise aguda raramente surge como reação adversa à RFP, podendo ser encontrada apenas nos pacientes que tomam o fármaco de forma intermitente ou irregular¹⁴. O mecanismo de hemólise associada à RFP é similar ao da CID, resultando da ativação do complemento mediada por imuno-complexos RFP-anticorpo^{12,14}. Apesar de rara, a hemólise secundária à RFP pode provocar anemia grave, devendo os clínicos estar atentos para a possibilidade da sua ocorrência. O tratamento consiste em evicção do fármaco e transfusão de concentrado de eritrócitos¹⁴.

Os clínicos devem estar alerta para este tipo de manifestação de reações imuno-alérgicas à RFP, que podem ocorrer durante o tratamento intermitente ou irregular. É fundamental a colheita de uma história farmacológica detalhada para se fazer esse diagnóstico. Em doentes com reações imuno-alérgicas à RFP, esta deve ser interrompida permanentemente, dada a gravidade dessas reações, podendo mesmo ser fatais². A administração diária parece ser mais segura^{2,3}.

Bibliografia

1. Prince MI, Burt AD, Jones DEJ: Hepatitis and liver dysfunction with RFP therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436-439
2. Havey TC, Cserti-Gazdewich C, Sholzberg M, Keystone JS, Gold WL: Recurrent Disseminated Intravascular Coagulation Caused by Intermittent Dosing of Rifampin. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86(2):264-267
3. Aquinas M, Allan WGL, Horsfall PAL, et al: Adverse Reactions to Daily and Intermittent RFP Regimens for Pulmonary Tuberculosis in Hong Kong. *Brit Med J* 1972; 1:765-771
4. American Thoracic Society: Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:S1-S25
5. Schubert C, Bates WD, Moosa MR: Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. *Clinical Nephrology* 2010; 73 (6):413-419
6. van der Meulen J, de Jong GMT, Westenend PJ: Acute interstitial nephritis during RFP therapy can be a paradoxical response: a case report. *Cases Journal* 2009; 2:6643
7. Flynn CT, Rainford DJ, Hope E: Acute Renal Failure and RFP: Danger of Unsuspected Intermittent Dosage. *Brit Med J* 1974; 2:482
8. Girling DJ, Hitzte KL: Adverse reactions to RFP. *Bulletin of the World Health Organization* 1979; 57(1):45-49
9. Yew WW, Leung CC: Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11:699-707
10. Makhlof HA, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed HAG: A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatol Int* 2008; 2:353-360
11. Prince MI, Burt AD, Jones DEJ: Hepatitis and liver dysfunction with RFP therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002; 50:436-439
12. Costiniuk CT, McCarthy AE, Talreja H, et al: Acute renal failure and disseminated intravascular coagulation associated with rifampin in tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(3):421-424
13. Fujita M, Kunitake R, Nagano Y, Maeda F: Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Pulmonary Tuberculosis. *Internal Medicine* 1997; 36: 218-220
14. Oguz A, Kanra T, Gokalp A, Gultekin A: Acute Hemolytic Anemia Caused By Irregular Rifampicin Therapy. *Turk J Pediatr* 1989; 31:83-88
15. Ahrens N, Genth R, Salama A: Belated diagnosis in three patients with rifampicin-induced immune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2002; 117: 441-443

Telangiectasia hemorrágica hereditária: melhoria dramática após terapêutica com talidomida

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: dramatic improvement after therapy with thalidomide

Eduardo Ribeiro¹, Eduardo Oliveira¹, Isabel Bastos², Carlos Seabra³

¹Serviço de Medicina Interna, ²Serviço de Gastroenterologia, ³Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro. Portugal

Resumen

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é uma doença autossômica dominante, caracterizada por telangiectasias mucocutâneas e viscerais, envolvendo vários órgãos com malformações vasculares. Apresentamos o caso de um paciente com THH e anemia grave por deficiência de ferro, dependente de transfusões de sangue a cada 3 semanas, apesar da terapêutica com ferro endovenoso. Iniciou terapêutica hormonal com estradiol, sem resposta hematológica satisfatória, pelo que começou tratamento com talidomida 200 mg/dia, com melhoria evidente, sem necessidade de transfusões adicionais, mesmo após redução da dose para 100 mg/dia. Apesar do tratamento prolongado, não ocorreram efeitos colaterais.

Palabras clave: Telangiectasia hemorrágica hereditária. Anemia. Talidomida.

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant disease that is characterized by mucocutaneous and visceral telangiectasia, involving several organs with vascular malformations. We present a patient with HHT and severe iron deficiency anemia, requiring blood transfusions every 3 weeks, despite treatment with intravenous iron. There was no satisfactory haematological response after hormone therapy with estradiol, so we started treatment with thalidomide 200 mg / day, with dramatic improvement, with no need for transfusions, even after dose reduction to 100 mg / day. Despite the long treatment with thalidomide, side effects did not occurred.

Keywords: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Anemia. Thalidomide.

Introdução

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) ou síndrome de Rendu-Osler-Weber é uma doença hereditária, autossômica dominante, com uma prevalência variável¹. A THH é caracterizada por telangiectasias que podem envolver a pele e as mucosas, mas também o cérebro (10%-15%), pulmão (5%-30%), tracto gastrointestinal (15%-30%) e fígado (até 70%)^{1,2}. Pode apresentar-se como malformações arteriovenosas (MAV) ou como múltiplas telangiectasias difusas³.

A THH classifica-se em 2 tipos, sendo a tipo 2 a mais frequente. É causada por mutações em genes que codificam proteínas transmembranares envolvidas na via de sinalização do factor de crescimento de transformação (TGF)- β e são predominantemente expressas no endotélio vascular². Na THH tipo 1, ocorre uma mutação no gene da endogлина no cromossoma 9q344 e na THH tipo 2, ocorre uma mutação no gene da cinase do receptor-like da ativina (ALK)-1, no cromossoma 12q135.

O diagnóstico clínico de THH baseia-se na presença de pelo menos três das quatro principais características clínicas (critérios de Curaçau): epistáxis, telangiectasias cutâneas ou mucosas, envolvimento visceral e história familiar de THH¹.

Apresentamos um caso de um paciente com THH grave, com anemia sideropénica dependente de transfusões, tratado com talidomida de forma extremamente eficaz.

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, de 66 anos de idade, enviado para a consulta de Hematologia Clínica em Novembro de 2008 por anemia grave (hemoglobina 6.7 g/dL). Apresentava epistáxis frequentes, negando hematemeses, melenas, rectorragias ou quaisquer outras queixas relacionadas com o sistema digestivo.

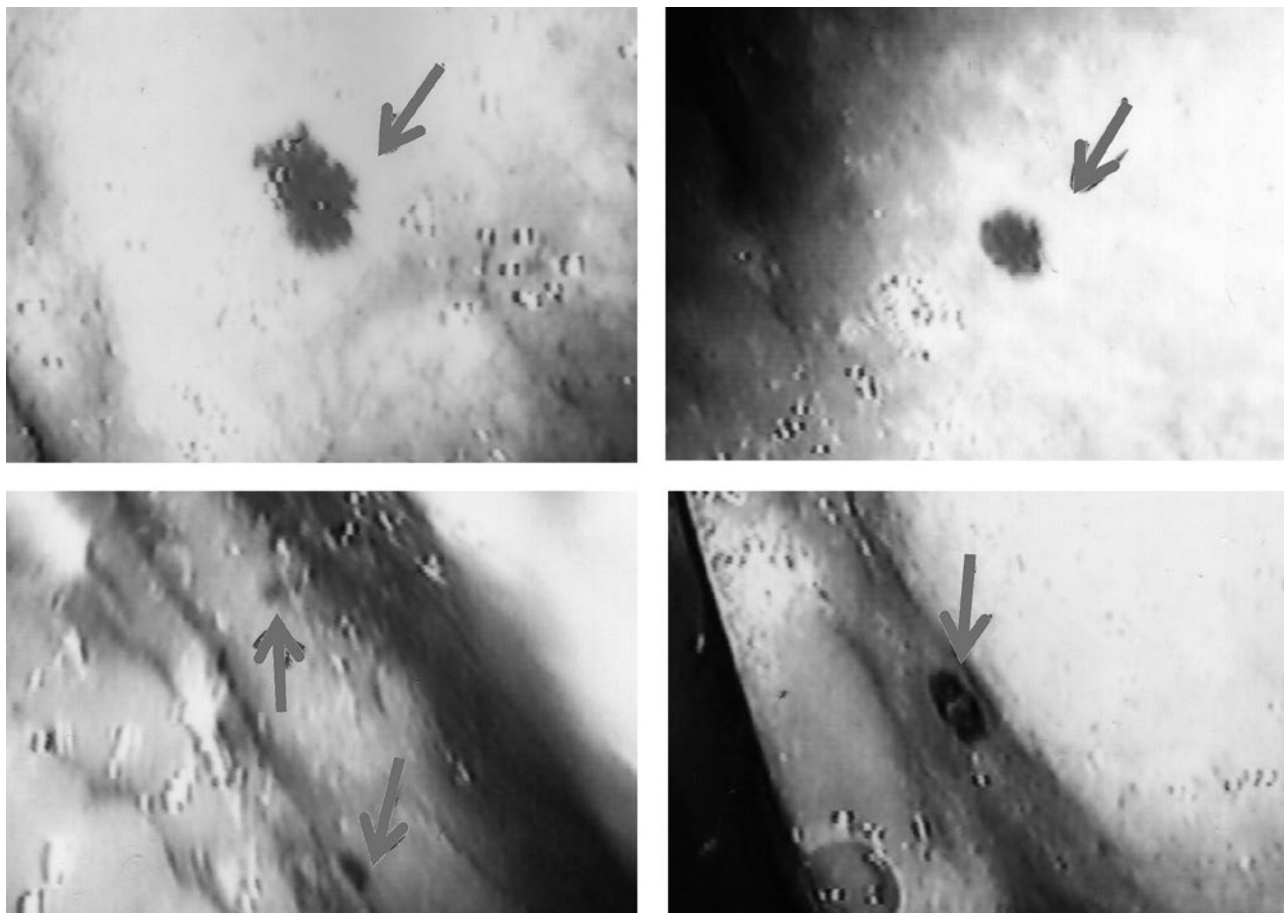
Tratava-se de um paciente com história familiar de telangiectasia hemorrágica hereditária, com envolvimento da avó paterna, pai, 3 irmãos, 1 filho, 1 neto e 2 sobrinhos. Encontrava-se medicado com ferro 90mg + ácido fólico 1mg por dia, desde há muito tempo. Dois anos antes tinha realizado colonoscopia e endoscopia digestiva alta, que não revelaram alterações.

Ao exame objectivo apresentava telangiectasias dos lábios, mucosa oral e nariz. A pesquisa de sangue oculto nas fezes foi positiva.

Dada a resistência ao ferro oral, iniciou terapêutica com ferro endovenoso, com resposta parcial, mantendo no entanto necessidade de transfusões sanguíneas a cada 3 semanas. Nessa altura iniciou também terapêutica com ácido aminocapróico 3g 3 vezes ao dia, sucralfato 1g 3 vezes ao dia e omeprazol 20mg por dia.

Dados os antecedentes familiares de telangiectasia hemorrágica hereditária, realizou angio-TC pulmonar e cerebral, em Abril de 2009, que não mostraram alterações sugestivas de malformações arterio-venosas. Ainda nesse mesmo mês realizou endoscopia digestiva alta que mostrou várias telangiectasias no estômago (figura 1) e duodeno, colonoscopia que mostrou uma telangiectasia com 2 mm próxima da válvula ileocecal, e endoscopia através de cápsula que mostrou múltiplas angiodisplasias no intestino delgado.

Figura 1. Telangiectasias no estômago (setas)



Iniciou terapêutica com estradiol 50 mcg + noretisterona 250 mcg por via transdérmica, sem que tenha havido resposta hematológica.

Em Dezembro de 2009 suspendeu o estrogénio e iniciou terapêutica com Talidomida, 200mg por dia, tendo necessitado apenas de transfusão de 4 unidades de concentrado de eritrócitos em Janeiro de 2010, não necessitando de mais transfusões posteriormente (figura 2).

Em Julho de 2010 suspendeu talidomida, 7 meses após o seu início, por estabilidade do valor de hemoglobina, retomando em Agosto de 2011, agora apenas com 100 mg por dia. Teve necessidade de suspender a talidomida em Novembro de 2011, aquando da colocação de prótese na anca esquerda, dado o risco trombótico do fármaco^{6,7}, retomando em Março de 2012, 100mg por dia e, desde então, tem tido valores de hemoglobina acima de 10 g/dL, sem necessidade transfusão sanguínea.

Discussão

Em geral, o tratamento de THH destina-se a controlar os sintomas locais e sistémicos. É importante o rastreio e vigilância das lesões, bem como medidas para evitar complicações associadas com as MAV. Por causa da natureza sistémica desta doença, deverá ser considerada uma abordagem multidisciplinar envolvendo um pneumologista, otorrinolaringologista, radiologista de intervenção, neurologista, neurocirurgião, geneticista, cardiologista, gastroenterologista, hepatologista e hematologista. O papel do tratamento

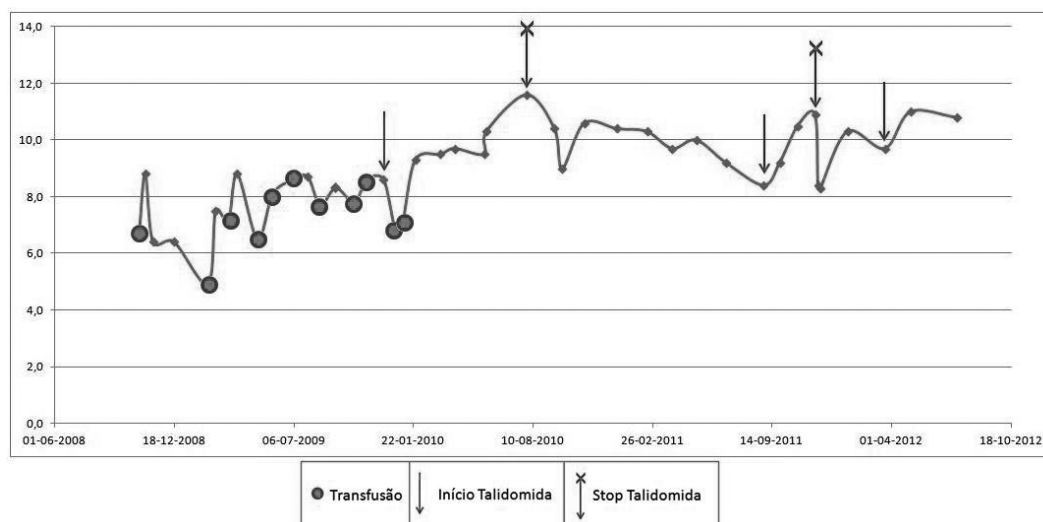
médico na prevenção da progressão de lesões vasculares na THH não é muito animador. Há relatos de eficácia de medicamentos anti-angiogénicos, tais como anticorpos contra o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) – bevacizumab –, estrogénios, talidomida e interferão⁸.

Os mecanismos pelos quais a talidomida inibe o sangramento pelas malformações vasculares são desconhecidos, embora seja referido que regula a expressão de componentes de vias de sinalização que estão envolvidos na estimulação ou inibição da angiogénese, tais como a via do VEGF⁹. Mais recentemente, tem sido mostrado a sua actuação nas células endoteliais da extremidade dos vasos imaturos¹⁰.

Os doentes com THH com hemorragia digestiva são submetidos, por vezes, a numerosos procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos para prevenir o sangramento recorrente. Além disso, estes pacientes geralmente necessitam de transfusões de concentrados de eritrócitos e suplementação com ferro. A hemorragia gastrointestinal em pacientes com THH pode ser reduzida através da administração de uma combinação de estrogénio-progesterona¹¹. Esta terapêutica, no entanto, é problemática em pacientes do sexo masculino pois os efeitos colaterais (ginecomastia, edema, e feminização) são frequentemente muito pronunciados.

O nosso paciente apresentava anemia recorrente com necessidade de transfusões a cada 3 semanas. A terapêutica

Figura 2.- Evolução do valor de hemoglobina (g/dL)



com talidomida levou a que se atingisse valores de hemoglobina persistentemente acima de 10 g/dL, tornando desnecessárias as transfusões, mesmo quando se reduziu a dose para 100mg por dia.

A terapêutica com talidomida pode ter numerosos efeitos adversos⁶, destacando-se, pela elevada frequência, hipocalcémia (72%), edema (57%), neuropatia sensitiva (54%), dispnéia (42%), fraqueza muscular (40%), sonolência (36%), neutropenia (31%), confusão (28%) e tromboembolismo venoso (23%), sendo que o uso deste fármaco aumenta o risco de tromboembolismo venoso em 2.6 vezes⁷.

Na literatura existem alguns relatos e pequenas séries de pacientes com THH com anemia recorrente tratados com talidomida com sucesso¹²⁻¹⁴, embora em alguns pacientes a terapêutica tenha sido abandonada por efeitos colaterais do fármaco^{12,13}, e num outro não tenha tido sucesso pleno, com necessidade de intervenção endoscópica para tratamento de angiodisplasia¹⁴.

O nosso paciente destaca-se pela excelente resposta que teve à terapêutica, mesmo com 100mg por dia, sem ocorrência de efeitos colaterais, não necessitando de transfusões de eritrócitos desde há 33 meses. Como o nosso paciente se mantém controlado com esta terapêutica, sem ocorrência de efeitos colaterais, não pensamos para já recorrer ao bevacizumab porque, apesar de mais seguro, tem uma toxicidade que não é desprezível, podendo provocar insuficiência cardíaca, hemorragias, tromboembolismo arterial e hipertensão arterial, além de ser mais dispendioso¹³.

Não existem na literatura recomendações ou consenso quanto à dose e duração do tratamento com talidomida. Com vista à redução da incidência de efeitos colaterais tem-se optado por fazer tratamentos curtos (até 12 meses), repetidos posteriormente se necessário, com doses entre

100mg e 300mg por dia^{12,14}. Tem sido essa a estratégia que temos seguido para o nosso paciente.

Aguarda-se o resultado de um ensaio randomizado multicêntrico realizado nos EUA acerca da eficácia e segurança da talidomida no tratamento da hemorragia gastrointestinal por MAV¹⁵.

Bibliografia

- Grand'Maison A: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Can Med Assoc J* 2009;180(8):833-835
- Garcia-Tsao G: Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol* 2007;46:499-507
- Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333:918-924
- McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al: Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345-351
- Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al: Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996;13:189-195
- Thalidomide – drug information. Lexicomp 2012
- El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT: Thalidomide and thrombosis - a meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 2007; 97(6):1031-1036
- Sharathkumar AA, Shapiro A: Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008;14:1269-1280
- Melchert M, List A: The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:1489-1499.
- Therapontos C, Erskine L, Gardner ER, Figg WD, Vargesson N: Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:8573-8578.
- van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G: Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990;335:953-955
- Garrido A, Sayago M, López J, et al: Thalidomide in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104(2):69-71
- Amanzada A, Töppler GJ, Cameron S, Schwörer H, Ramadori G: A Case Report of a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Treated Successively with Thalidomide and Bevacizumab. *Case Rep Oncol* 2010;3:463-470
- Heidt J, Langers AMJ, van der Meer FJM, Brouwer RE: Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2 0 0 6 Decembre, 6 4 , 1 1:425-428
- Kumar A, Gossage J: Thalidomide Reduces Arteriovenous Malformation Related Gastrointestinal Bleeding. *ClinicalTrials.gov* NCT00389935

Osteoartropatía hipertrófica en paciente con carcinoma epidermoide de pulmón

Hypertrophic osteoarthropathy in a patient with epidermoid lung cancer

Presentamos el caso de un varón de 72 años diagnosticado de carcinoma epidermoide estadio T2aN0M0, intervenido quirúrgicamente. Un año después, el paciente presentó recidiva tumoral loco-regional en forma de nueva masa pulmonar en lóbulo superior izquierdo (figura 1). En la exploración física se objetivó ensanchamiento no doloroso a la palpación de las falanges distales de todos los dedos de las extremidades superiores, así como de la falange distal de los primeros dedos de ambos pies (figuras 2 y 3). La gammagrafía ósea con tecnecio-99 mostró captación patológica en la región cortical de ambos fémures, compatible con osteoartropatía hipertrófica (figura 4).

La osteoartropatía hipertrófica (OAH) es un síndrome clínico en el que se desarrolla una periostitis crónica proliferativa de huesos largos, una deformación de los dedos de las manos y de los pies en palillo de tambor (dedos hipocráticos) y una sinovitis oligo o poliarticular¹. Hay numerosos procesos asociados a la presencia de acropaquias y/o osteoartropatía hipertrófica^{2,3}:

1. Acropaquias idiopáticas, familiares.

2. Acropaquias adquiridas asociadas a enfermedades:

- **Cardíacas:** congénitas, endocarditis bacteriana subaguda.
- **Pulmonares:** carcinoma de pulmón y pleura, bronquiectasias, absceso pulmonar, empiema, tuberculosis, fístulas arteriovenosas pulmonares, fibrosis pulmonar intersticial, neumoconiosis, fibrosis quística y proteinosis alveolar.
- **Gastrointestinales:** enteritis regional, enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis, disentería bacteriana, acalasia, úlcera péptica, amiloidosis hepática y carcinoma de esófago o colon.
- **Endocrinas:** tirotoxicosis.
- **Miscelanea:** abuso de laxantes, sífilis, polimiositis, extremidades hemipléjicas.



3. Osteoartropatía hipertrófica (síndrome de Marie-Bamberger):

- Paquidermoperiostosis familiar
- Enfermedades cardíacas: infección del injerto de by-pass aórtico
- Enfermedades pulmonares: cáncer de pulmón primario, tumor pulmonar metastático y tumores pleurales.
- Miscelanea: carcinoma de tiroides, leiomioma de esófago, linfoma torácico, carcinoma nasofaríngeo y leucemia mieloide crónica.

Radiológicamente en la OAH la periostitis suele evidenciarse en huesos tubulares como una fina línea esclerótica, separada del córtex por una línea radioluciente. Los huesos afectados con mayor frecuencia son radio, cúbito, tibia y fémur; raramente falanges, clavículas, costillas, escápula y mandíbula. La gammagrafía con tecnecio 99 puede detectar precozmente la presencia de OAH, antes que aparezcan manifestaciones clínicas y/o radiológicas. A diferencia de la enfermedad metastática la captación isotópica en la OAH, se concentra en zona pericortical y periarticular³.

Bibliografía

1. Urruticoechea A, Horcada L, Delgado C et al. Varón con neoplasia de pulmón metastatizada y síndrome paraneoplásico múltiple. *Rev Esp Reumatol* 2003; 30:23-6
2. Arias Muñana E, Calvo Plaza I, García Franco CE et al. Osteoartropatía hipertrófica péneumica. *Reemo* 2001; 10: 199-200
3. Díez Jarilla JL. Problemas clínicos en aparato respiratorio: toma de decisiones. Grafinter SL Madrid 1996; 66-74

Diagnóstico

Osteoartropatía hipertrófica en paciente con carcinoma epidermoide de pulmón

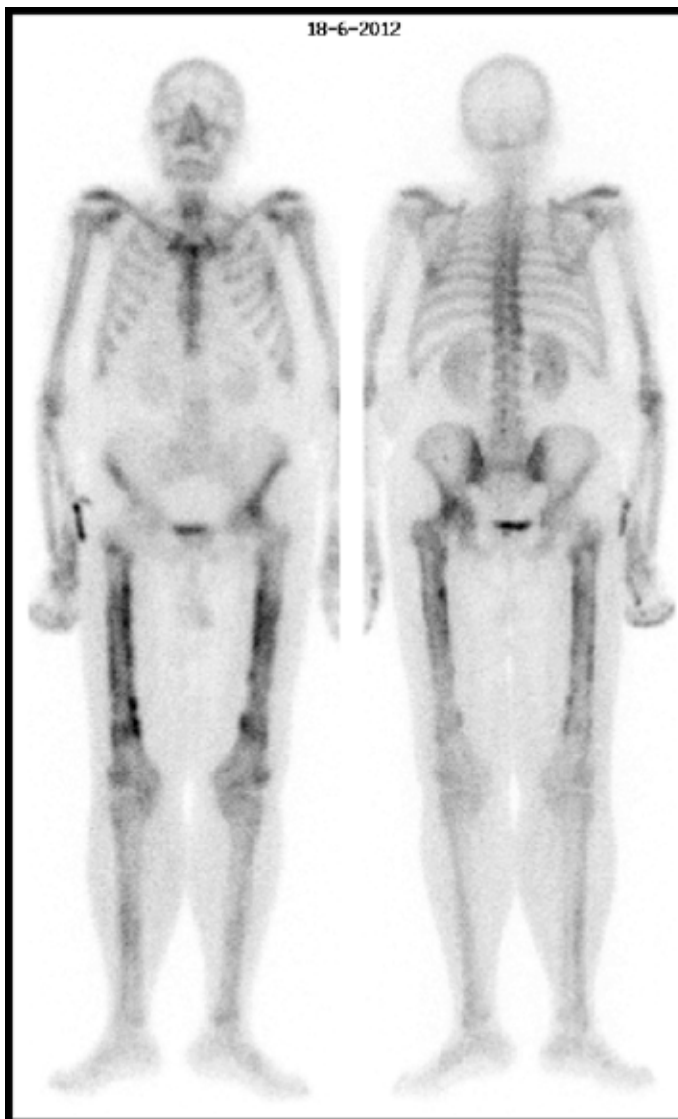
S Zhilina, M Fernandez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico de Salamanca

Como citar este artículo: Zhilina S, Fernandez M

Osteoartropatía hipertrófica en paciente con carcinoma epidermoide de pulmón. *Galicía Clin* 2013; 74 (1): 39-40

Recibido: 30/9/2012; Aceptado: 19/12/2012



Terapia deplectiva de células B en el Lupus Eritematoso Sistémico. Análisis de la eficacia y seguridad en pacientes graves y/o refractarios

B cell depletive therapy in Systemic Lupus Erythematosus. Analyse of efficacy and safety in severe and/or refractory patients

Cándido Díaz Lagares

Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes "Josep Font", Hospital Clinic, Barcelona

Departamento: Medicina

Universidad: Universidad de Barcelona

Directores: Manuel Ramos-Casals (Profesor Colaborador Docente del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona. Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clinic, Barcelona) y Munther A Khamashta (Reader Professor of the Women's Health Department of the King's College of London. Lupus Unit, St. Thomas Hospital, London, UK).

Fecha de Lectura: 8 de febrero de 2012

Calificación: Excelente Cum Laude

Tesis Doctoral

El lupus eritematoso sistémico (LES) está considerado como una de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) con mayor diversidad clínica y serológica, ya que puede afectar a cualquier órgano y producir una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Dicha patología conlleva una importante morbilidad y mortalidad. Una de las afectaciones características del LES es la nefritis lúpica, que se asocia a una mortalidad del 8% a 10 años y al desarrollo de insuficiencia renal crónica hasta en un tercio de los pacientes¹.

Pese a observarse una excelente respuesta al tratamiento inmunodepresor, un porcentaje de los pacientes se muestran refractarios o intolerantes a dichos tratamientos, o presentan nuevos brotes tras una buena respuesta inicial. En estas situaciones, en contexto de uso compasivo, podrían jugar un papel importante las terapias biológicas, como el rituximab y otros depletores de células B.

En el año 2006, el Grupo de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) crea el registro BIOGEAS, un registro multicéntrico, prospectivo, en el que se incluyen de manera consecutiva los pacientes con EAS tratados con terapias biológicas por los miembros de dicho grupo.

Analizando la eficacia de los 196 primeros pacientes incluidos en el registro Biogeas observamos una respuesta superior al 75% en pacientes con EAS refractarias y/o graves tratadas con rituximab. La mayoría de la experiencia analizada en nuestro estudio proviene de pacientes con lupus eritematoso sistémico en los que los resultados son similares a los resultados globales².

En un trabajo posterior³ incluimos pacientes con nefropatía lúpica pertenecientes al registro BIOGEAS y pacientes de otros

centros de referencia radicados en el Reino Unido (proyecto UK-BIOGEAS). Tras analizar 164 pacientes con nefropatía lúpica tratados con rituximab, la mayoría de los cuales eran refractarios al tratamiento convencional, encontramos una respuesta favorable (completa o parcial) en el 67% de los pacientes tras un año de seguimiento. Identificamos como factores predictores de no respuesta la refractariedad al tratamiento previo, la insuficiencia renal, la proteinuria en rango nefrótico y la presencia de nefropatía tipo IV.

Además de la posible eficacia, un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de realizar la indicación de un tratamiento biológico en pacientes con EAS es el posible riesgo de infección asociado a dicho tratamiento. Tras analizar los resultados de los primeros 344 pacientes incluidos en el registro BIOGEAS, observamos una tasa de infección de 91 eventos por 1.000 pacientes-año, obteniéndose en los pacientes con LES una cifra inferior (62,7 eventos por 1000 pacientes-año). El único factor de riesgo asociado a infección identificado en el estudio fue la edad⁴.

Aunque no se pueden establecer recomendaciones definitivas sobre el uso fuera de indicación de rituximab en EAS, los datos de nuestros trabajos aportarían una información sobre el perfil de eficacia y seguridad, que podría ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria.

Artículos incluidos en la tesis doctoral

1. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Nardi N, Testi A, Pérez de Lis M, Díaz-Lagares C, Darnell A, Sentis J, Coca A. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 300-7
2. Ramos-Casals, M, García-Hernández FJ, de Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berrioxoa A, Pallarés L, Caminal-Montero L, Selva-O'Callaghan A, Oristrell J, Hidalgo C, Pérez-Álvarez R, Micó ML, Medrano F, Gómez de la Torre R, Díaz-Lagares C, Camps M, Ortego N, Sánchez-Román J and the Biogeas study group. Off-Label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheum* 2010; 28:468-76.
3. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berrioxoa A, García-Hernández F, Callejas-Rubio JL, Rascón J, D'Cruz D, Jayne DW, Ruiz-Irastorza G, Emery P, Isenberg D, Ramos-Casals M, Khamashta MA. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from european cohorts. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 357-64
4. Díaz-Lagares C, Pérez-Álvarez R, Gracia-Hernández F, Ayala-Gutierrez MM, Callejas JL, Martínez-Berrioxoa A, Rascón J, Caminal-Montero L, Selva-O'Callaghan A, Oristrell J, Hidalgo C, Gómez de la Torre R, Sáez L, Canora-Lebrato J, Camps MT, Ortego-Centeno N, Castillo-Palma MJ, Ramos-Casals M. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R112

Normas de publicación

Galicia Clínica es la revista oficial de la Sociedad Gallega de Medicina Interna (SOGAMI). Se publican 4 números al año, simultáneamente en papel y en www.galiciaclinica.info, incluyéndose en el segundo de ellos las comunicaciones enviadas a la correspondiente Reunión Ordinaria de la SOGAMI.

GALICIA CLÍNICA evaluará para su publicación trabajos médicos relacionados preferentemente con la Medicina Interna y sus subespecialidades, y/o con problemas médicos prevalentes en la Comunidad Autónoma de Galicia.

Se admitirán para evaluación trabajos en castellano, gallego, inglés y portugués.

Para el envío de originales se ha habilitado un formulario en la página web www.galiciaclinica.info. El sistema confirmará la entrega y permitirá consultar el estado del manuscrito. No se aceptarán originales enviados por otros métodos.

El comité editorial, eventualmente con la ayuda de revisores externos, evaluará los trabajos enviados decidiendo si procede su publicación, si es necesario realizar correcciones o si se desestima la publicación. Una vez aceptado, se enviarán al autor las pruebas de imprenta para la corrección de posibles erratas.

Los trabajos reunirán los requisitos de uniformidad habituales en revistas biomédicas. Dichos requisitos se pueden consultar en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated April 2010", disponible en <http://www.icmje.org>. Se recomienda encarecidamente leer en especial la sección "Preparing a Manuscript for Submission to a Biomedical Journal" (http://www.icmje.org/manuscript_1prepare.html) y seguir fielmente sus indicaciones a la hora de redactar el trabajo a enviar.

Se recomienda el empleo de los programas más habituales de edición de texto (Ej., Word) tanto para el texto como para las tablas.

Dado que la mayoría de las páginas se imprimen en blanco y negro, se aconseja evitar en tablas y figuras en la medida de lo posible el uso de colores o tramas que no tengan el adecuado contraste para su identificación.

Las figuras o imágenes se enviarán en archivo aparte, como archivo de imagen (jpeg o similar) o como PDF con una resolución de 300 ppp. a tamaño de impresión definitivo.

La revista presenta las siguientes secciones:

Editoriales

Habitualmente encargados por la dirección de la revista. Su extensión máxima será de 8 páginas de 30 líneas y se admitirá una figura o una tabla y quince citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de dos.

Originales

Trabajos de investigación sobre cualquier aspecto médico. La estructura general de los trabajos será la tradicional: Título: en el idioma original y en inglés, Resumen y Abstract en inglés, Palabras clave y Key words (que deben corresponder a los medical subjects headings -MESH- del Index Medicus), Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión, Bibliografía

La extensión máxima recomendada del texto es de 20 páginas de 30 líneas, a las que se podrán añadir 5 figuras y 5 tablas, y un máximo de 30 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de ocho.

Originales breves

Trabajos de investigación que por sus características no precisan un mayor espacio. Estructura similar a la de los originales. Su extensión máxima será de 10 páginas de 30 líneas, 3 figuras, 3 tablas y 20 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de seis.

Revisiones

Habitualmente encargadas por la dirección de la revista. La extensión máxima recomendada del texto es de 30 páginas de 30 líneas, a las que se podrán añadir 6 figuras y 6 tablas, y un máximo de 50 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de tres.

Preguntas clínicas

En esta sección se tratará de responder de forma concreta y sucinta a preguntas clínicas concretas que, bien han motivado una controversia, o cuestionan actitudes arraigadas en la práctica diaria. La extensión máxima será de 6 páginas de 30 líneas, dos figuras y dos tablas y 15 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de dos.

Notas clínicas

Descripción de casos clínicos de excepcional interés. Constarán de una breve introducción, caso clínico, y discusión correspondiente. Su extensión máxima será de 6 páginas, 2 figuras y dos tablas y 15 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de cuatro.

Cartas al director

Comentarios, opiniones u observaciones sobre los diversos trabajos publicados con anterioridad en la revista. La extensión máxima será de 4 páginas de 30 líneas y se admitirá una figura o una tabla y diez citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de dos.

Imágenes médicas

Imágenes curiosas, insólitas o demostrativas. Se acompañarán con un texto breve, como máximo 1 página de 30 líneas, en el que se explique el caso clínico, con una breve discusión acerca de la importancia de la imagen.

El número máximo de firmantes será de dos.

Resúmenes de Tesis doctorales

Elaborados por el autor, describirán el trabajo realizado; su extensión máxima será de 2 páginas de 30 líneas. Debe incluirse un apéndice con los datos correspondientes a Universidad, departamento, director de la tesis y fecha de presentación.

Otros

La dirección de la revista considerará para su publicación cualquier artículo relacionado con la medicina en cualquier aspecto, aunque no se incluya exactamente dentro de los supuestos anteriores. En este caso se recomienda antes de su envío contactar con la dirección para acordar las características del mismo.

En el caso de que los trabajos enviados incluyan imágenes, figuras, tablas o textos sometidos a copyright, será responsabilidad de los autores la obtención de los permisos necesarios para su publicación.

Todas las opiniones o afirmaciones expresadas en los artículos corresponden a los autores de los mismos. Tanto el comité editorial como la SOGAMI declinan cualquier responsabilidad a este respecto.

Los trabajos publicados serán propiedad de GALICIA CLÍNICA, cediendo los autores todos los derechos a la misma.

Fe de erratas:

Ana Fernández Pérez, Natalia Pérez Rodríguez, Santiago Piñeiro Conde, Inmaculada López Rodríguez, Víctor López García, autores del artículo *Terapias biológicas en artritis reumatoide: Análisis del coste de las alternativas terapéuticas*. *Galicia Clín* 2012; 73 (4): 143-146, queremos rectificar una información errónea contenida en dicho artículo. El número de pacientes en tratamiento con terapias biológicas (558) corresponde al total de pacientes tratados con estos medicamentos por el Servicio de Reumatología, estando diagnosticados de Artritis Reumatoide únicamente 207; el resto corresponde a pacientes con espondilitis, artritis psoriásica y otras entidades relacionadas. Puntualizar además, por si en el texto no hubiese quedado claro, que las medidas consideradas para racionalizar el uso de estos medicamentos ya se llevan a cabo en nuestro hospital con la plena colaboración del Servicio de Reumatología.



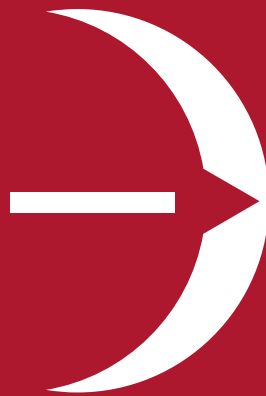
XXX

congreso de la
**Sociedad Gallega
de Medicina Interna**

Hospital Lucus Augusti
7-8 de junio de 2013



**Fundación
Barrié de la Maza**



PROGRAMA DIANA FUNDACIÓN BARRIÉ - USC

Apoyo a la investigación científica
como pilar del desarrollo económico
y social de Galicia

Programa de investigación en farmacogenética, puesto en marcha por la Fundación Barrié de la Maza, la Universidade de Santiago USC y la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Un proyecto liderado y desarrollado desde Galicia.

Financiado íntegramente por la Fundación Barrié con 1.300.000 €

Un equipo interdisciplinar dirigido por el Doctor Angel Carracedo de más de 100 investigadores, así como ochenta médicos implicados en la recogida de datos clínicos en los hospitales públicos gallegos.

El programa desarrolla proyectos de investigación de medicina personalizada en cuatro áreas de investigación:

- Cáncer
- Enfermedades neurológicas
- Enfermedades psiquiátricas
- Enfermedades cardiovasculares



Fundación Barrié

AL SERVICIO DE GALICIA PARA EL MUNDO