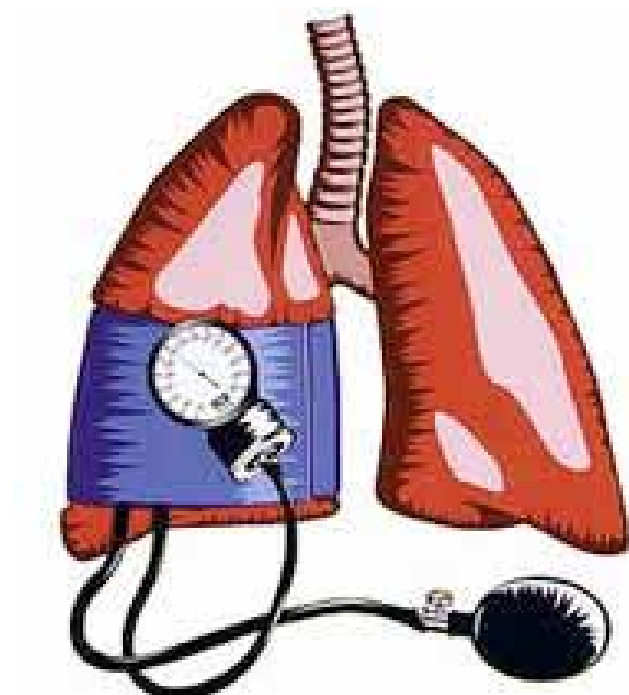






**ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
EN CASOS CLÍNICOS**

**Nº 1: PATOLOGÍA RESPIRATORIA**



Coordinado por:

Carmen Encinas Barrios  
Élida Vila Torres  
Sara Ibáñez García

Servicio de Farmacia  
Hospital General Universitario de Ciudad Real

# PRESENTACIÓN

Es una realidad que la práctica actual del farmacéutico de hospital se orienta hacia actividades de importante valor añadido al margen de aquellas tradicionales que siempre han consumido la mayor parte de los recursos: logística-dispensación y preparación de medicamentos.

El farmacéutico ha de implicarse activamente en identificar, prevenir y resolver aquellos problemas que puedan interferir en la obtención de los mejores resultados terapéuticos para el paciente. La resolución de estos problemas por su magnitud y trascendencia se han convertido en un verdadero problema de salud pública con una importante repercusión económica.

La implicación en estas actividades que englobamos dentro del concepto de “Atención Farmacéutica” requieren no solo de gran formación sino de una estructura de conocimiento adecuada.

Es así como nace la presente obra, tras un proceso de reflexión con los farmacéuticos residentes en el que analizando el gran reto al que nos enfrentamos los Servicios docentes en la formación de los farmacéuticos del futuro, nos planteamos cómo aportar nuestro grano de arena para proporcionarles el mayor perfil asistencial posible que les ayude a cumplir con el reto de conseguir resultados terapéuticos óptimos para el paciente.

La obra nace con espíritu de continuidad y pretende que en ella participen como autores todos los residentes de Farmacia Hospitalaria de la región. Ellos han diseñado los contenidos, considerado de gran utilidad aunar lo que de experiencia real tienen los casos clínicos, con las recomendaciones que desde la evidencia científica ofrecen las guías de práctica clínica, y pretenden publicarlo agrupado por áreas clínicas de conocimiento.

Desde la Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Hospitalaria damos la enhorabuena a todos los autores y coordinadores por su vocación y esfuerzo para llevar a cabo esta obra y deseamos sirva para el fin para el que se ha diseñado.

Milagro Hernandez Sansalvador  
Presidenta

Carmen Encinas Barrios  
Vicepresidenta

*Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Hospitalaria*

## ÍNDICE

### Nº-1: PATOLOGÍA RESPIRATORIA

#### **Manejo terapéutico del Asma en el adulto ..... 6**

Autores: Marta Valera Rubio, Francisco Apolo Carvajal, Cristina Bustos Morell.

Revisor: Jose Mateos Rubio. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

#### **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ..... 19**

Autores: Rocio Ruiz Martín de la Torre<sup>1</sup>, Piedad López Sánchez<sup>1</sup>, Elena Jerez Fernández<sup>1</sup>, Beatriz Casamayor Lázaro<sup>2</sup>. Revisores: M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes<sup>1</sup>, Clara Piqueras Romero<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. <sup>2</sup>Hospital General Ntra. Señora del Prado. Talavera de la Reina

#### **Bronquiolitis aguda ..... 36**

Autores: María Sánchez de Castro, Elena Luque López, Mónica Gasanz Garicochea, María Blanco Crespo. Revisor: Eva Martín Alcalde, Gema Arriola Pereda. Hospital General Universitario de Guadalajara

#### **Neumonía ..... 52**

Autores: Beatriz Proy Veja, Nieves Cano Cuenca, Ana Ramírez Córcoles, M<sup>a</sup> Carmen Rodríguez Samper, Beatriz Bonaga Serrano, Esther Domingo Chiva, Sergio Plata Paniagua. Revisor: Maria Rosa Garrigues Sebastiá. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

#### **Fibrosis Quística..... 98**

Autores: Estrella Díaz Gómez, Guadalupe Sevilla Santos, Silvia Cuerda Coronel. Revisor: Alicia Lázaro López. Hospital General Universitario de Guadalajara

#### **Tuberculosis, ¿enfermedad reemergente?..... 118**

Autores: Alicia Escudero Brocal, Diana Barreira Hernández, María Mejía Recuero. Revisor: Ana María Mulet Alberola. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

#### **Hipertensión Arterial Pulmonar..... 132**

Autores: Sara Ibáñez García, Belén María Muñoz Cejudo, Cristina Blázquez Romero, Alberto Martín Siguero. Revisor: Élide Vila Torres. Hospital General Universitario de Ciudad Real

# Manejo terapéutico del Asma en el adulto

Autores: Marta Valera Rubio, Francisco Apolo Carvajal, Cristina Bustos Morell.

Revisor: Jose Mateos Rubio

Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

## 1. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica de elevada prevalencia, que en nuestro medio afecta aproximadamente al 5% de los adultos (1) y alrededor del 10% de los niños (2). Según una recopilación de datos de estudios epidemiológicos realizada en más de 80 países y descrita en un Informe Mundial sobre el Asma, los expertos han calculado que el asma podría afectar a casi 300 millones de personas en el mundo y ser la causa de 250.000 muertes anuales (3). La prevalencia de esta enfermedad varía considerablemente entre los distintos países y entre distintas zonas, sin embargo, en las últimas décadas, se ha observado un aumento de la prevalencia y de su gravedad. Podemos encontrar oscilaciones entre el 2% de Tartu (Estonia) y el 11,9% de Melbourne (Australia). La prevalencia de sibilancias varía entre el 4,1% en Mumbai (India) y el 32% en Dublín (Irlanda) (4).

En España, el Estudio Europeo del Asma (ECRHS) recoge datos de prevalencia en cinco provincias, que oscilan desde el 1% en Huelva hasta el 4,7% en Albacete, inferior a la de los países anglosajones y centro europeos (5).

En las últimas décadas (1960 a 2005), se ha producido un descenso significativo de la mortalidad por asma, debido al mejor control de la misma. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la tasa de mortalidad por asma en España se ha reducido en este período de 9,36 a 2,22 por cien mil habitantes (6).

La importancia del asma radica en su elevada prevalencia, en el carácter de enfermedad crónica que afecta a la calidad de vida, al absentismo escolar y laboral, y en los elevados costes sanitarios que genera. Se estima que un elevado porcentaje del coste que origina el asma está ocasionado por su mal control (7).

El asma se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con una hiperrespuesta bronquial, con predominio nocturno o de madrugada, con sibilancias, disnea, opresión torácica, tos y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente

reversible, ya sea por la acción medicamentosa o de manera espontánea.

Ensayos clínicos han demostrado que el asma puede ser controlado de manera efectiva interviniendo para suprimir o revertir la inflamación así como tratando la broncoconstricción y los síntomas relacionados. La intervención temprana para frenar la exposición a los factores de riesgo que sensibilizan las vías respiratorias, entre los que se encuentran una gran variedad de antígenos, infecciones, humo del tabaco o el simple ejercicio, puede ayudar a mejorar el control del asma y reducir la necesidad de utilizar un fármaco. La experiencia en asma ocupacional (de causa laboral) indica que la exposición prolongada a agentes sensibilizantes puede conducir a una limitación irreversible de la vías aéreas (4,8).

El diagnóstico clínico de asma habitualmente es sintomático aunque se debe confirmar con medidas de la afectación funcional mediante espirometría, técnica de primera elección. Los parámetros que se determinan son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).

Se considera que existe obstrucción cuando el cociente  $FEV1/FVC < 0,7$ . Ante una espirometría no diagnóstica, se debe realizar una prueba de broncodilatación. Se debe sospechar el diagnóstico de asma si existe:

- ❖ una variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) diario  $>20\%$ ,
- ❖ una fracción elevada del óxido nítrico exhalado (FENO) en pacientes que no han tomado glucocorticoides, sobre todo si se asocia a una reducción de FEV1.

## 2. TRATAMIENTO

### a) Objetivo

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo para lograr reducir su mortalidad.

Un paciente con asma bien controlado es aquel en el que las manifestaciones de la enfermedad se encuentran ausentes o se reducen al máximo gracias a las intervenciones terapéuticas establecidas tras el diagnóstico. Según la Guía Española del Manejo del Asma (GEMA 2009), la clasificación del control del asma se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación del control del asma en adultos

| Clasificación del control del asma en adultos     |                                                                         |                                                                         |                                                             |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                   | Bien controlada (todos los siguientes)                                  | Parcialmente controlada (cualquier medida en cualquier semana)          | Mal controlada                                              |
| Síntomas diurnos                                  | Ninguno o $\leq 2$ días a la semana                                     | $> 2$ días a la semana                                                  | Si $\geq 3$ características de asma parcialmente controlada |
| Limitación de actividades                         | Ninguna                                                                 | Cualquiera                                                              |                                                             |
| Síntomas nocturnos/ despertares                   | Ninguno                                                                 | Cualquiera                                                              |                                                             |
| Necesidad de medicación de alivio (rescate) (BAC) | Ninguna o $\leq 2$ días a la semana                                     | $> 2$ días a la semana                                                  |                                                             |
| Función pulmonar                                  | FEV1 $> 80\%$ del valor teórico y PEF $> 80\%$ del mejor valor personal | FEV1 $< 80\%$ del valor teórico y PEF $< 80\%$ del mejor valor personal |                                                             |
| Cuestionarios validados de síntomas               | ACT $\geq 20$ y ACQ $\leq 0,75$                                         | ACT 16-19 y ACQ $> 1,5$                                                 | ACT $\leq 15$ y ACQ no aplicable                            |
| Exacerbaciones                                    | Ninguna                                                                 | $\geq 1$ /año                                                           | $\geq 1$ en cualquier semana                                |

ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma.

Al tratarse de una enfermedad crónica que se acompaña de crisis, su tratamiento debe contemplar:

- \* Tratamiento de fondo de la inflamación bronquial crónica y prevención de las crisis agudas.
- \* Tratamiento de las crisis agudas en el caso de que estas aparezcan.



## b) Recomendaciones

Las recomendaciones en cuanto al manejo del asma se basan en las últimas directrices de los documentos de las guías consultadas como: GEMA 2009, Global Initiative for Asthma (GINA), Scottish Intercollegiate Guidelines Network and British Thoracic Society (SIGN 2011) y National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008).

### Tratamiento de mantenimiento

Para instaurar el tratamiento por primera vez se deben seleccionar los fármacos, las dosis y la pauta en función de la gravedad de la enfermedad. Tradicionalmente el asma se clasifica en cuatro categorías: intermitente y persistente ya sea leve, moderada o grave en función de:

- ✱ anamnesis de síntomas y agudizaciones
- ✱ medidas objetivas de obstrucción bronquial
- ✱ impacto sobre la actividad cotidiana
- ✱ medicación que requiere para el control

A continuación, en la Tabla 2 se detalla la clasificación de gravedad del asma:

| Clasificación de la gravedad del asma en adultos |                                 |                                              |                            |                                          |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
|                                                  | Intermitente                    | Persistente leve                             | Persistente moderada       | Persistente grave                        |
| Síntomas diurnos                                 | No (2 días o menos a la semana) | Más de dos días a la semana                  | Síntomas a diario          | Síntomas continuos (varias veces al día) |
| Medicación de alivio (BAC)                       | No (2 días o menos a la semana) | Más de dos días a la semana pero no a diario | Todos los días             | Varias veces al día                      |
| Síntomas nocturnos                               | No más de dos veces al mes      | Más de dos veces al mes                      | Más de una vez a la semana | Frecuentes                               |
| Limitación de la actividad                       | Ninguna                         | Algo                                         | Bastante                   | Mucha                                    |
| Función pulmonar (FEV1 o PEF) % teórico          | >80%                            | >80%                                         | >60% - <80%                | ≤60%                                     |
| Exacerbaciones                                   | Ninguna                         | Una o ninguna al año                         | Dos o más al año           | Dos o más al año                         |

Tabla 2. Clasificación de la gravedad del asma en adultos:

En función de la gravedad del asma, se establece el escalón terapéutico, con tratamientos más agresivos a partir del escalón 3. Una vez iniciado el tratamiento, éste debe ser ajustado de forma continua con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Si el asma no se controlara, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control.

Tabla 3. Clasificación de la gravedad del asma relacionada con el control de la enfermedad

| Clasificación de la gravedad del asma relacionada con el control de la enfermedad. Escalones. |              |             |               |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|---------------|---------------|
|                                                                                               | Intermitente | Persistente |               |               |
|                                                                                               |              | Leve        | Moderada      | Grave         |
| GEMA                                                                                          | Escalón 1    | Escalón 2   | Escalón 3 ó 4 | Escalón 5 ó 6 |
| SIGN/BTS/NICE                                                                                 | Escalón 1    | Escalón 2   | Escalón 3     | Escalón 4 ó 5 |

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento del asma se clasifican en:

- ★ Medicamentos de control o mantenimiento: glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos (control de los síntomas en pacientes que precisan hospitalización), antagonistas de los leucotrienos (ALT), agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción larga (BAL): salmeterol y formoterol, y en casos graves otros medicamentos como teofilina de acción retardada,...
- ★ Los medicamentos de alivio o rescate: los agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción corta (BAC) inhalados y los anticolinérgicos inhalados.

La GEMA establece los fármacos a utilizar según el escalón terapéutico (tabla 4)

Tabla 4. Tratamiento escalonado del asma para alcanzar el control según GEMA

|                              |                | Escalón 1                                                       | Escalón 2                              | Escalón 3                                  | Escalón 4               | Escalón 5                               | Escalón 6                                        |
|------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Tratamiento de mantenimiento | De elección    |                                                                 | GCI a dosis baja                       | GCI a dosis baja + BAL                     | GCI a dosis media + BAL | GCI a dosis alta + BAL                  | GCI a dosis alta + BAL + glucocorticoides orales |
|                              | Otras opciones |                                                                 | ALT                                    | GCI a dosis media ó GCI a dosis baja + ALT | GCI a dosis media + ALT | Añadir ALT y/o Teofilina y/o Omalizumab | Añadir ALT y/o Teofilina y/o Omalizumab          |
|                              | A demanda      | BAC                                                             | BAC                                    | BAC                                        | BAC                     | BAC                                     | BAC                                              |
|                              |                | Educación, control ambiental, tratamiento de las comorbilidades |                                        |                                            |                         |                                         |                                                  |
|                              |                |                                                                 | Considerar inmunoterapia con alérgenos |                                            |                         |                                         |                                                  |

*Papel de Omalizumab*

En casos muy concretos de asma alérgica grave persistente y mal controlada se puede considerar la administración de Omalizumab por vía subcutánea, un anticuerpo monoclonal anti-IgE con objeto de reducir los síntomas diarios y las exacerbaciones.

Según ficha técnica del fármaco (9), se debe utilizar solamente en adultos y niños mayores de 6 años para mejorar el control del asma mediada por IgE cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes y con función pulmonar reducida ( $FEV_1 < 80\%$ ) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar GCI diario a dosis altas, más BAL.

Con el uso de Omalizumab se pueden presentar reacciones locales, como anafilaxia, broncoespasmo, hipotensión, síncope, urticaria y/o angioedema. La anafilaxia suele manifestarse en la primera dosis, pero también puede ocurrir después de un año.

### Tratamiento de la exacerbación asmática

Las exacerbaciones (ataques o crisis) de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de una disminución del flujo espiratorio (PEF o  $FEV_1$ ). A continuación se detalla el algoritmo del tratamiento de la exacerbación asmática (figura 1) según GEMA 2009

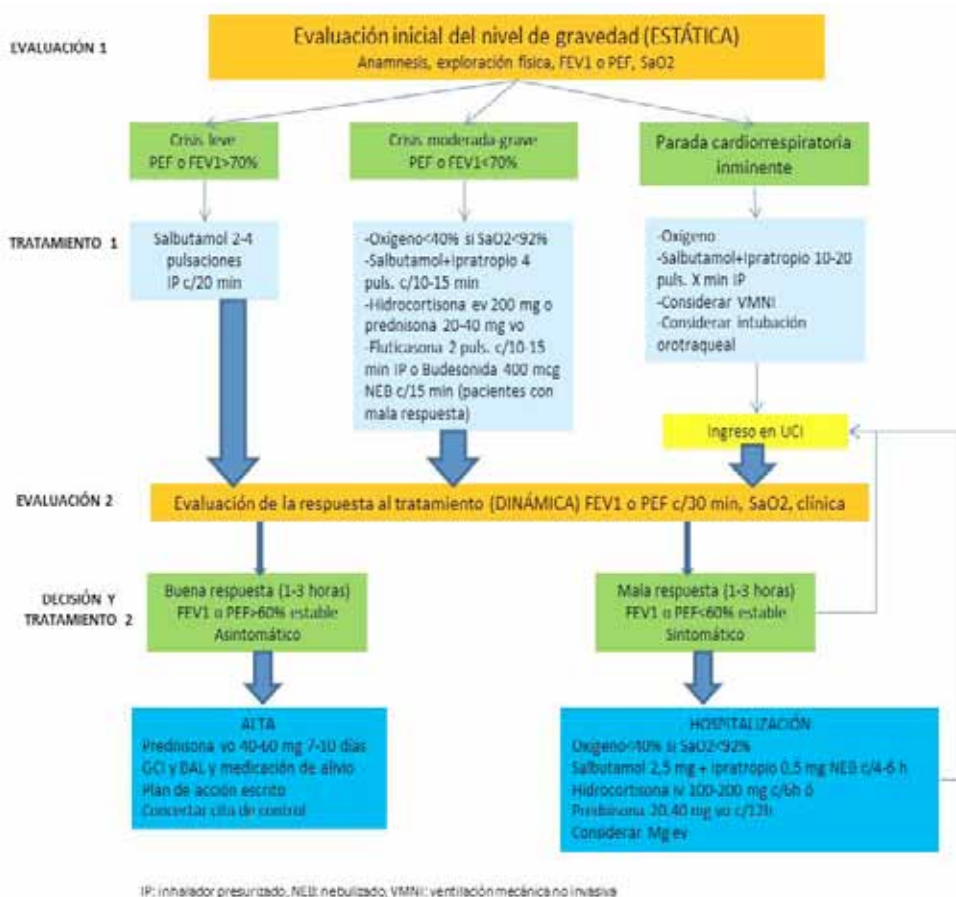


Figura 1. Tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma

### 3. CASO CLÍNICO

#### a) Motivo de ingreso

Mujer de 59 años que ingresa en Neumología tras sufrir exacerbación aguda de su asma tras realización de fibroncoscopia.

#### b) Antecedentes personales

No alergias medicamentosas conocidas. Sin antecedentes de diabetes, hipertensión arterial ni dislipemias. No fumadora ni convive con mascotas en su domicilio.

Hernia de hiato con mínimo reflujo gastroesofágico y antecedentes de algia facial de probable origen vascular para lo que se indicó ácido acetilsalicílico 100 mg, que estuvo recibiendo durante 3 años.

Como patología de base la paciente estaba diagnosticada de asma extrínseca persistente severa y de difícil control desde hacía varios años, presentaba disnea en las actividades básicas de la vida, ortopnea, síntomas nocturnos (tos seca frecuente, que le despierta), precisando salbutamol inhalado cada 2 horas y presentando varios ingresos por exacerbación en el último año.

En cuanto a pruebas diagnósticas y de laboratorio, presentaba valores continuos de FEV1/FVC inferiores al 60% (tabla 1), IgE total de 15.3 kU/L, IgE específicas negativas y pruebas de autoinmunidad negativas. Recientemente había sido diagnosticada de bronquiectasias en línea media y llingula con áreas de atelectasia subsegmentaria.

Tabla 5. Resultados de espirometría

|            | FEV1  | FEV1/FVC |
|------------|-------|----------|
| 31/08/2010 | 57,6% | 53,95%   |
| 28/01/2011 | 49%   | 41%      |
| 15/07/2011 | 59%   | 60%      |
| 19/10/2011 | 76%   | 54%      |

El tratamiento habitual de la paciente constaba de:

- Budesonida 320 mcg + formoterol 9 mcg (Rilast® forte) 2 inh cada 12 horas.
- Budesonida 400 mcg (Pulmicort®) 1 inh cada 12 horas.
- Montelukast 10 mg (Singulair®) 1 comprimido al día.
- Tiotropio 18 mcg (Spiriva®) 1 inh cada 24 horas.
- Salbutamol (Ventolin®) a demanda.
- Acetilcisteína 600 mg (Flumil® forte) 1 comprimido al día.
- Prednisona 10 mg (Dacortin®) 1 comprimido al día.
- Rabeprazol 20 mg (Pariet®) 1 comprimido al día.

### c) Evolución clínica y tratamiento

Paciente con los antecedentes descritos acude a consultas externas de neumología para seguimiento de su patología, se objetivan sibilancias laterales, roncus y ruidos laríngeos. Ante la falta de control clínico de su enfermedad y para descartar la posibilidad de obstrucción de la vía aérea superior ( $FEV_1/FVC = 0.54$ , valores inferiores a 0.7 se relaciona con obstrucción) se decide la realización de fibroncoscopia. Durante la prueba se produce una exacerbación de su asma dando lugar a un broncoespasmo severo con desaturaciones del 90% que obligan a suspender la prueba.

Se administró oxígeno con ventimask 35% 10 lpm, broncodilatadores inhalados, 1 mg adrenalina subcutánea, 250 mcg salbutamol subcutáneo y metilprednisolona 80 mg vía intravenosa.

La paciente responde favorablemente al tratamiento inicial pero dada la situación, con mala respuesta al tratamiento, se decide su hospitalización en planta de neumología para vigilancia y continuación del tratamiento.

Tras ingreso en planta continúa con tratamiento corticoide sistémico (metilprednisolona) + broncodilatadores en nebulización (ipratropio y salbutamol) respondiendo bien a la terapia y tolerando disminuciones progresivas (tabla 6).

Tabla 6. Tratamiento durante el ingreso

| DIAS DE INGRESO   | TRATAMIENTO                                                                                                        | PRUEBAS                                              |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1º día ingreso    | Metilprednisolona IV 30 mg/8h<br>Salbutamol 0,5% neb 0,5 ml/4h<br>Ipratropio 500 mcg neb/4h<br>Oxígeno 35 % 10 lpm | Sat o2 97%<br>FVC= 98%<br>FEV1= 78%<br>Cociente= 59% |
| 2ª día ingreso    | Metilprednisolona IV 30 mg/12h<br>Salbutamol 0,5% neb 0,5 ml/6h<br>Ipratropio 500 mcg neb/6h<br>Oxígeno 35 % 5 lpm | Sat o2 97%                                           |
| 5º día ingreso    | Metilprednisolona IV 30 mg en la mañana y 15 mg en la cena<br>Salbutamol e ipatropio igual<br>Oxígeno 28 % 2 lpm   | Sat o2 98%<br>FVC= 98%<br>FEV1= 78%<br>Cociente= 59% |
| 6º día ingreso    | Cambio metilprednisona por prednisona oral a mismas dosis<br>Salbutamol e ipatropio igual<br>Supende oxígeno       | Sat o2 98-99%                                        |
| 7º día de ingreso | Prednisona oral 30 mg en desayuno<br>Salbutamol e ipatropio igual                                                  | Sat 98%                                              |

Durante todo el ingreso la paciente fue tratada con pantoprazol para su hernia de hiato y montelukast para tratamiento de su asma.

La paciente experimenta una mejoría progresiva significativa. En el momento del alta se encuentra eupneica, sin disnea de mínimos-medianos esfuerzos y auscultación pulmonar normal.

El tratamiento al alta es el siguiente:

- Budesonida 320 mcg + formoterol 9 mcg (Rilast® forte) 2 inh cada 12 horas.
- Budesonida 400 mcg (Pulmicort®) 1 inh cada 12 horas.
- Montelukast 10 mg (Singulair®) 1 comprimido al día.
- Tiotropio 18 mcg (Spiriva®) 1 inh cada 24 horas.
- Salbutamol (Ventolin®) a demanda.
- Prednisona 30 mg (Dacortin®) 1 comprimido al día.
- Rabeprazol 20 mg (Pariet®) 1 comprimido al día.
- Lorazepam 1mg (Orfidal®) 1 comprimido al acostarse.
- Calcio + vitamina D (Natecal D®) 1 comprimido diario

En el informe de alta consta la posibilidad de tratamiento con omalizumab, a pesar de que no se evidencia un aumento de IgE pero sí eosinofilia periférica y sensibilización a múltiples alérgenos.

## **d)Discusión**

Aunque el asma es una enfermedad crónica habitual en atención primaria, son escasos los ingresos hospitalarios por esta causa, limitándose principalmente a exacerbaciones agudas en casos graves y de difícil control.

En este caso concreto la paciente presenta criterios diagnósticos compatibles con asma persistente severa, con síntomas diurnos y nocturnos, disnea de mínimos- medianos esfuerzos, varios ingresos durante el último año y mal control, necesitando rescates con broncodilatadores de forma continua. Teniendo en cuenta estas características, el manejo farmacoterapéutico del asma en este caso se ajusta al sexto escalón descrito en la GEMA (GCI a dosis altas + BAL + glucocorticoides orales + ALT + BAC a demanda). Además de estos fármacos, la paciente utiliza anticolinérgicos inhalados de larga duración (tiotropio) cuyo uso no está contemplado en las guías, aunque puede estar justificado en esta paciente como broncodilatador suplementario debido al mal control de su enfermedad.

La exacerbación de instauración rápida que se produjo fue tratada con oxígeno como medida inicial tal y como se recomienda en las guías de práctica junto con broncodilatadores inhalados. La respuesta de la paciente a estas medidas iniciales fue escasa por lo que se recurrió al tratamiento sistémico con adrenalina y salbutamol (ambos por vía subcutánea). Se administraron corticoides sistémicos, cuyo uso a pesar de controvertido sigue siendo la base del tratamiento de las crisis de asma y acelera la

resolución de las graves. La administración de manera oral y parenteral ha demostrado ser igual de efectiva, si bien en pacientes críticamente enfermos se deben administrar por vía intravenosa, tal y como ocurrió en esta paciente.

La mayoría de los pacientes no requieren hospitalización tras estas medidas terapéuticas, en este caso ante la persistencia de sintomatología y la necesidad de oxigenoterapia obligaron la vigilancia del paciente y su posterior ingreso.

El tratamiento durante el ingreso sigue las recomendaciones de las guías utilizando corticoides, nebulizaciones con anticolinérgicos y agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos y oxígeno. Dada la necesidad de altas dosis de corticoides tanto vía oral como inhalada para el control del asma grave se hace necesaria una estrecha vigilancia de los efectos adversos derivados de su uso tales como candidiasis orofaríngea, osteoporosis e hiperglucemia. Se recomendarán medidas preventivas como enjuagues posteriores al uso de corticoides inhalados, suplementación con calcio e insulino terapia si fuera necesario.

En el informe de alta se plantea la utilización de omalizumab a pesar de que la paciente no cumple los criterios de especificados en ficha técnica. Omalizumab sólo debe de ser utilizado bajo estos criterios, ya que los beneficios esperados fuera de estas indicaciones son poco probables. En caso de solicitarse un uso fuera de ficha técnica sería necesaria una evaluación de la efectividad a las 16 semanas de tratamiento (tiempo estimado por la ficha técnica para obtener resultados).

## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio Europeo del asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Med Clin (Barc). 1996; 106(20):761-767.
2. Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Med Clin (Barc ). 1999; 112(5):171-175.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004;59(5):469-78.
4. Guía Española para el manejo del Asma. GEMA 2009. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
5. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin. 1996;106:761-7. (6) Evolución de la mortalidad por asma en España 1960–2005 Archivos de Bronconeumología 2009; 45:123-8.
6. Grupo español para el manejo del Asma (GEMA). Guía Española para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol. 2003; 39(supl 5):1-42.
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLB/WHO Workshop Report. 2008. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
8. Xolair®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Xolair®.



# Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Autores: Rocío Ruiz Martín de la Torre<sup>1</sup>, Piedad López Sánchez<sup>1</sup>, Elena Jerez Fernández<sup>1</sup>, Beatriz Casamayor Lázaro<sup>2</sup>.

Revisores: M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes<sup>1</sup>, Clara Piqueras Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

<sup>2</sup>Hospital General Ntra. Señora del Prado. Talavera de la Reina

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología caracterizada por una limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo. Esta limitación es progresiva y está asociada a una reacción inflamatoria anómala a partículas nocivas o gases, principalmente al humo del tabaco. Aunque afecta fundamentalmente a los pulmones, también se caracteriza por presentar efectos sistémicos (1).

Los principales factores de riesgo de la enfermedad son: exposición y/o inhalación del humo de tabaco (activa y pasiva), factores genéticos (déficit de alfa 1 antitripsina), exposición laboral (polvo, agentes químicos) y contaminación ambiental (2)

El diagnóstico de la enfermedad se establece sobre la base del antecedente de consumo de tabaco, así como con la demostración de la obstrucción del flujo aéreo mediante una espirometría forzada. Se considera que existe obstrucción al flujo aéreo si el cociente entre el volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada y la capacidad vital forzada (FEV1/FVC) posbroncodilatación es inferior a 0,7(3).

El valor del FEV1 es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad (1):

| ESTADIO   | (FEV1/FVC) | FEV1                                                                    |
|-----------|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Leve      | <0,70      | ≤ 80% pronosticado                                                      |
| Moderado  | <0,70      | 50% ≤ FEV1 < 80% pronosticado                                           |
| Grave     | <0,70      | 30% ≤ FEV1 < 50% pronosticado                                           |
| Muy grave | <0,70      | FEV1 <30% pronosticado o FEV1 <50% e insuficiencia respiratoria crónica |

Otras pruebas complementarias a considerar son: la radiografía simple de tórax, con el fin de excluir otras alternativas diagnósticas y descartar posibles complicaciones (enfisema, aplanamiento hemidiafragmático, bullas, signos de hipertensión arterial pulmonar), la pulsioximetría (en el caso de sospecha de desaturación durante el sueño), la gasometría arterial (en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca derecha, valores de saturación de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) < 92%, pacientes estables con el FEV1 < 50% del valor de referencia o candidatos a oxigenoterapia domiciliaria), la determinación de alfa 1 antitripsina mediante proteinograma (en pacientes diagnosticados en edad temprana, < 45 años, con antecedentes familiares o sin historia de tabaquismo) y la prueba de la marcha de los 6 min, considerada como un buen predictor de la supervivencia y de la tasa de reingresos hospitalarios por exacerbación (4).

Los síntomas principales de la EPOC a nivel pulmonar son: disnea, tos, expectoración y presencia de infecciones respiratorias recurrentes. Entre las manifestaciones extrapulmonares, se encuentran: pérdida de peso y desnutrición, anemia, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, ansiedad y depresión, miopatía e intolerancia al ejercicio. La EPOC, debido a su elevada prevalencia (10,2% en la población de 40 a 80 años en España) (5) y a su alta morbi-mortalidad, supone un grave problema de salud pública que genera un importante consumo de recursos sanitarios.

## 2. TRATAMIENTO

### **a) Objetivo**

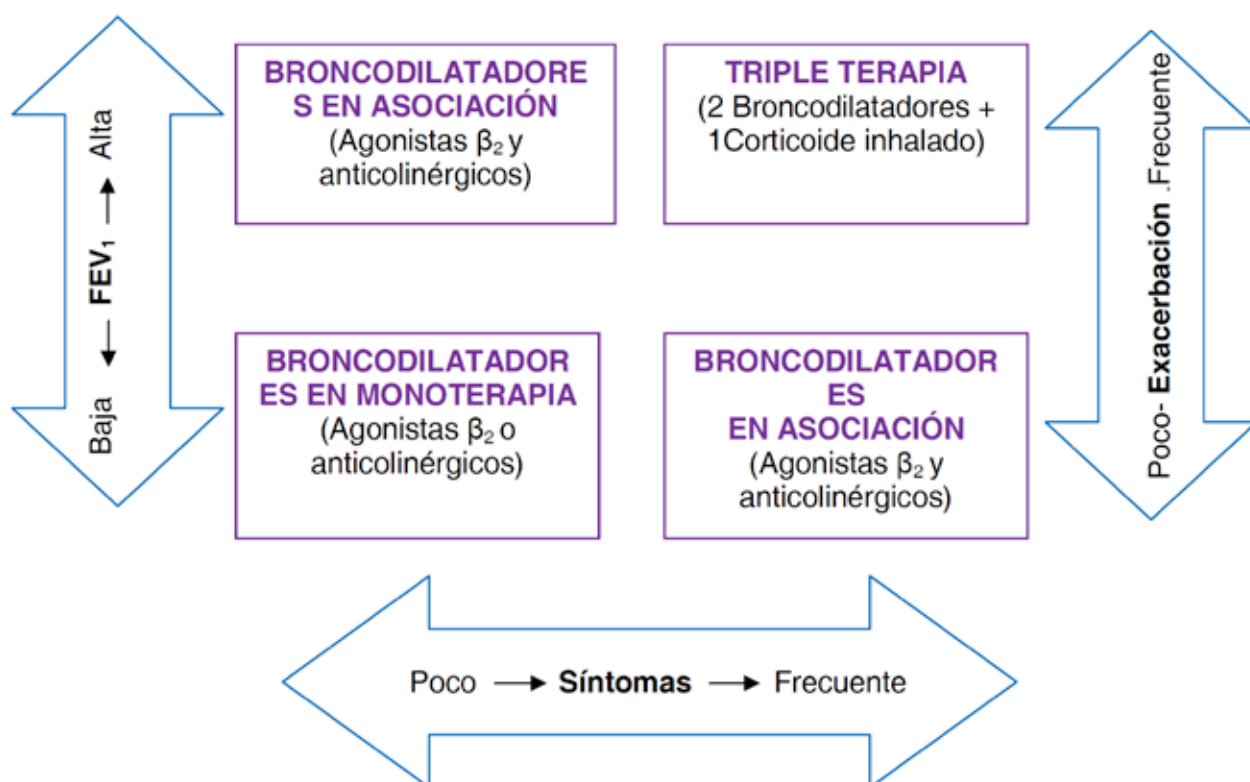
El tratamiento global del paciente con EPOC debe ser integral, progresivo y escalonado en función de los síntomas, grado de obstrucción y frecuencia de agudizaciones. Incluye aspectos farmacológicos y no farmacológicos con objeto de mejorar los síntomas, evitar la progresión de la enfermedad, mejorar la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y el estado general de salud, prevenir y tratar las complicaciones y agudizaciones y reducir la mortalidad.

Como medidas generales se aconseja el abandono del hábito tabáquico, como intervención individual más efectiva y rentable para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad y retrasar su progresión (6,7). También se recomienda la realización de actividad física regular, seguimiento de una dieta balanceada y la necesidad de la vacunación antigripal anual y vacuna antineumocócica sólo en mayores de 65 años y menores de esta edad con obstrucción grave, para reducir las formas más graves de neumonía. Al mismo tiempo, es conveniente la participación en programas de educación encaminados a enseñar las habilidades necesarias en el manejo de la enfermedad (6,8).

## b) Recomendaciones

En el abordaje terapéutico de la EPOC hay que tener en cuenta que se trata de una enfermedad crónica cuya progresión se caracteriza por presentar exacerbaciones, que corresponden a periodos de inestabilidad clínica en los que se producen cambios en el curso natural de la enfermedad (disnea, tos, esputo) que requieren la modificación del tratamiento habitual y pueden precisar ingreso hospitalario (6).

La base del tratamiento farmacológico lo constituyen los broncodilatadores inhalados, a los que se pueden añadir corticoides y metilxantinas, según la gravedad (1).



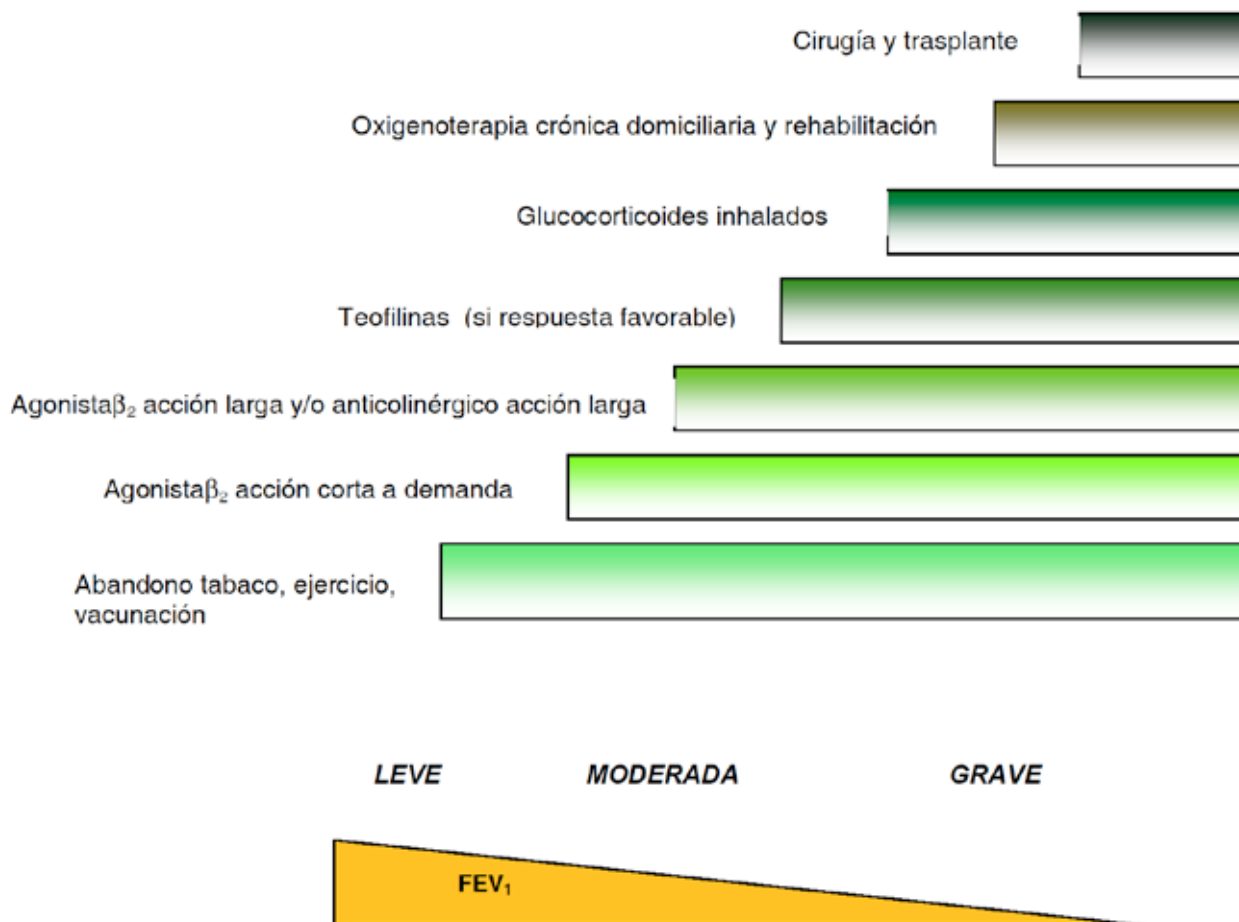
| CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC                                   |                          |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fármaco                                                                                          |                          | Presentación                                           | Pauta habitual                     | Dosis máximas          | Duración de acción       | Efectos adversos                                                                                              |
| Agonistas β <sub>2</sub>                                                                         |                          |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| ACCIÓN CORTA                                                                                     | Salbutamol               | ICP 100 mcg/inh                                        | 100-200 mcg /6 h                   | 800 mcg /día           | 4-6 horas                | Taquicardia, temblor, cefalea, hipopotasemia, nerviosismo, insomnio                                           |
|                                                                                                  |                          | NZ 100 mcg/inh                                         | 100-200 mcg /6 h                   | 800 mcg /día           | 4-6 horas                |                                                                                                               |
|                                                                                                  |                          | Solución nebulizador 0,5%                              | 10 mg ó 1-2 mg/h                   | 40 mg                  | 4-6 horas                |                                                                                                               |
| ACCIÓN LARGA                                                                                     | Terbutalina              | TH 0,5 mg/inh                                          | 0,5mg/6h                           | 6 mg/día               | 4-6 horas                |                                                                                                               |
|                                                                                                  |                          | ICP 12 mcg/inh                                         | 12 mcg/12 h                        | 48 mcg /día            | 12+ horas                |                                                                                                               |
|                                                                                                  | Formoterol               | TH 4,5-9 mcg /inh                                      | 4,5-9 mcg/12-24 h                  | 36 mcg /día            | 12+ horas                |                                                                                                               |
|                                                                                                  |                          | AL 12 mcg/cap                                          | 12 mcg/12 h                        | 48 mcg /día            | 12+ horas                |                                                                                                               |
|                                                                                                  |                          | CAP 12 mcg/cap                                         | 12 mcg/12 h                        | 48 mcg /día            | 12+ horas                |                                                                                                               |
|                                                                                                  | Bambuterol               | OR 10mcg                                               | 10 mg/24h                          | 20mcg/día              | 12+ horas                |                                                                                                               |
|                                                                                                  |                          | CAP                                                    |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
|                                                                                                  | Indacaterol              | 150 mcg/cap, 300 mcg/cap                               | 150 mcg/24h                        | 300mcg /día            | 24 horas                 |                                                                                                               |
| Salmeterol                                                                                       |                          | ICP 25 mcg/inh                                         | 50 mcg/12 h                        | 200 mcg /día           | 12+ horas                |                                                                                                               |
|                                                                                                  | AH 50 mcg/inh            |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Anticolinérgicos                                                                                 |                          |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| ACCIÓN CORTA                                                                                     | Bromuro de ipratropio    | ICP 20 mcg/inh                                         | 40 mcg/6 h                         | 240 mcg /día           | 6-8 horas                | Sequedad y mal sabor de boca                                                                                  |
|                                                                                                  |                          | Solución nebuliz 250, 500 mcg                          | 500 mcg/6-8h                       | 2 mg/día               | 6-8 horas                |                                                                                                               |
| ACCIÓN LARGA                                                                                     | Bromuro De Tiotropio     | HH 18 mcg/cap                                          | 18 mcg/24 h                        | 18 mcg /24 h           | 24+ horas                |                                                                                                               |
|                                                                                                  |                          | RM 2,5 mcg/inh                                         | 5 mcg/24h                          | 5 mcg/24h              | 24+ horas                |                                                                                                               |
| Combinación de agonistas β <sub>2</sub> de acción corta más anticolinérgico en un inhalador      |                          |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Salbutamol /ipratropio                                                                           |                          | Solución nebuliz 2,5/0,5mg                             | 2,5 /0,5 mg /6-8h                  |                        | 6-8 horas                |                                                                                                               |
| Metilxantinas                                                                                    |                          |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Teofilina (de liberación modificada)                                                             |                          | OR: 100- 350 mg/cap                                    | 200-400 mg /24 h                   | Variable por patología | Variable, hasta 24 horas | Náuseas, vómitos, alteraciones del ritmo cardíaco, alteraciones del SNC                                       |
| Glucocorticoides inhalados                                                                       |                          |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Beclometasona                                                                                    |                          | ICP 50 mcg, 250 mcg/inh                                | 100 mcg/6-8h ó 250-500 mcg /6-12 h | 2 mg/24 h              |                          | Tos, candidiasis orofaríngea, aftas, disfonía, neumonía, catarata, glaucoma                                   |
| Budesonida                                                                                       | ICP 50, 200 mcg/inh      | 400 mcg/12 h                                           | 1.600 mcg / día                    |                        |                          |                                                                                                               |
|                                                                                                  | TH 100, 200-400 mcg/ inh |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
|                                                                                                  | NZ 200 mcg/inh           |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Fluticasona                                                                                      | CAP 200, 400 mcg/cap     | 100-250 mcg /12 h                                      | 1 mg/día                           |                        |                          |                                                                                                               |
|                                                                                                  | ICP 25, 250 mcg /inh     |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
|                                                                                                  | AH 100, 500 mcg/inh      |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Combinación de agonistas β <sub>2</sub> de acción prolongada más glucocorticoide en un inhalador |                          |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Formoterol/ budesonida                                                                           |                          | TH 4,5/80; 4,5/160; 9/320 mcg                          | 1 inh/12-24h                       | 2 inh/12h              | 12 horas                 | Ver cada componente por separado                                                                              |
| Salmeterol/ fluticasona                                                                          |                          | ICP 25/50-125-250 mcg/inh<br>AH 50/100-250-500 mcg/inh | 1inh/12h                           |                        | 12 horas                 |                                                                                                               |
| Glucocorticoides sistémicos                                                                      |                          |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Prednisona                                                                                       |                          | OR:2,5;5;10;30;50mg                                    | 0,5-1 mg/kg/día                    |                        |                          | Osteoporosis hiperglucemia, Úlcera gástrica, candidiasis orofaríngea, insuf. adrenocortical, acné, hirsutismo |
| Metilprednisolona                                                                                |                          | OR:4,16,40 mg                                          |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Inhibidores de la fosfodiesterasa 4                                                              |                          |                                                        |                                    |                        |                          |                                                                                                               |
| Roflumilast                                                                                      |                          | OR: 500 mcg                                            | 500 mcg/24h                        |                        | 24 horas                 | Pérdida de peso, insomnio, cefalea, diarrea                                                                   |

AH: Accuhaler; AL: Aerolizer; CAP: cápsulas para inhalación; HH: Handihaler; ICP: inhalador de cartucho presurizado; NZ: Novolizer; OR: oral; RM: Respimat, TH: Turbuhaler.

(Fuente: Modificado de Atención integral al paciente con EPOC 2010 (8), Medimecum 2012 (9)<sup>1</sup> y fichas técnicas de medicamentos (10).)

El tratamiento de la EPOC, es escalonado según la gravedad y debido a la evolución progresiva de la enfermedad siempre será ascendente.

### Tratamiento escalonado de la EPOC (2)



### B.1) Tratamiento en la fase estable de la enfermedad

#### ❖ Tratamiento farmacológico

##### ❖ **Broncodilatadores inhalados**

Broncodilatadores de acción corta: han demostrado mejoría de la disnea, de la tolerancia al ejercicio y del FEV<sub>1</sub>. Son de elección a demanda para pacientes poco sintomáticos. Los agonistas- $\beta_2$  de acción corta tienen un inicio de acción más rápido que los anticolinérgicos, pero éstos tienen un efecto más prolongado (12).

Si no existe mejoría de los síntomas se recomienda iniciar tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada dejando los de acción corta como medicación de rescate en pacientes más graves.

Broncodilatadores de acción larga: mejoran la función pulmonar, disnea, calidad de vida, capacidad de ejercicio, adherencia al tratamiento y disminución del número de exacerbaciones. Son de elección en pacientes sintomáticos no controlados con broncodilatadores de acción corta, los cuales deben reservarse como tratamiento de rescate. La comparación entre salmeterol y tiotropio muestra que ambos fármacos son similares en sus efectos sobre las exacerbaciones, disnea y calidad de vida, aunque el beneficio en FEV1 es significativamente mayor para tiotropio (12).

Aunque no existen resultados concluyentes sobre el efecto aditivo de agonistas- $\beta_2$  y anticolinérgicos, podría considerarse como una opción terapéutica dentro del tratamiento escalonado de la EPOC moderada en aquellos pacientes que persistan sintomáticos con un solo broncodilatador (12).

### ❖ **Corticoides inhalados (CI)**

Reducen el número de exacerbaciones y mejoran la calidad de vida. Nunca deben emplearse en monoterapia, sino añadidos al tratamiento broncodilatador de base.

Parece que factores de riesgo como edad, tabaquismo, sexo femenino o prueba broncodilatadora positiva, aumentan las exacerbaciones al retirar el tratamiento corticoideo. Se han demostrado una mayor frecuencia de infecciones respiratorias, sobre todo neumonías adquiridas en la comunidad, asociadas al uso de altas dosis de corticoides inhalados, la duración del tratamiento, el grado de agresividad de la enfermedad y el uso de terapia combinada (3, 12)

### ❖ **Combinaciones: broncodilatadores + corticoides inhalados**

La combinación fija de agonistas- $\beta_2$  de acción prolongada y corticoides inhalados (LABA+CI) mejora la función pulmonar, la calidad de vida y reduce el número de exacerbaciones. La terapia combinada está indicada en EPOC grave con frecuentes exacerbaciones y síntomas persistentes; no está claro el límite de función pulmonar a partir del cual deben iniciarse tratamientos combinados en la EPOC estable. La dosis apropiada de CI no ha sido definida en el tratamiento combinado.

La tripe terapia (LABA + CI + Anticolinérgicos de acción prolongada) está recomendada en pacientes con síntomas persistentes o frecuentes exacerbaciones a pesar de un tratamiento broncodilatador en monoterapia o combinado con CI.

### ❖ **Otros tratamientos farmacológicos**

Metilxantinas: la teofilina sólo debe ser utilizada tras fracaso de broncodilatadores inhalados o en pacientes en los que no es posible emplear la terapia inhalada.

Mucolíticos orales (Acetilcisteína): aunque su uso es controvertido, podrían emplearse en aquellos pacientes con esputo viscoso difícil de expectorar si se constata mejoría de dichos síntomas.

Estimulantes respiratorios: La administración de estimulantes respiratorios como doxapram y acetazolamida, sólo se debería plantear cuando la ventilación mecánica esté contraindicada o en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica en fase de letargo o coma.

$\alpha$ -1 antitripsina: La terapia sustitutiva con  $\alpha$ -1 antitripsina estaría indicada en pacientes con enfisema pulmonar con déficit grave (fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias), no fumadores o fumadores de más de 6 meses.

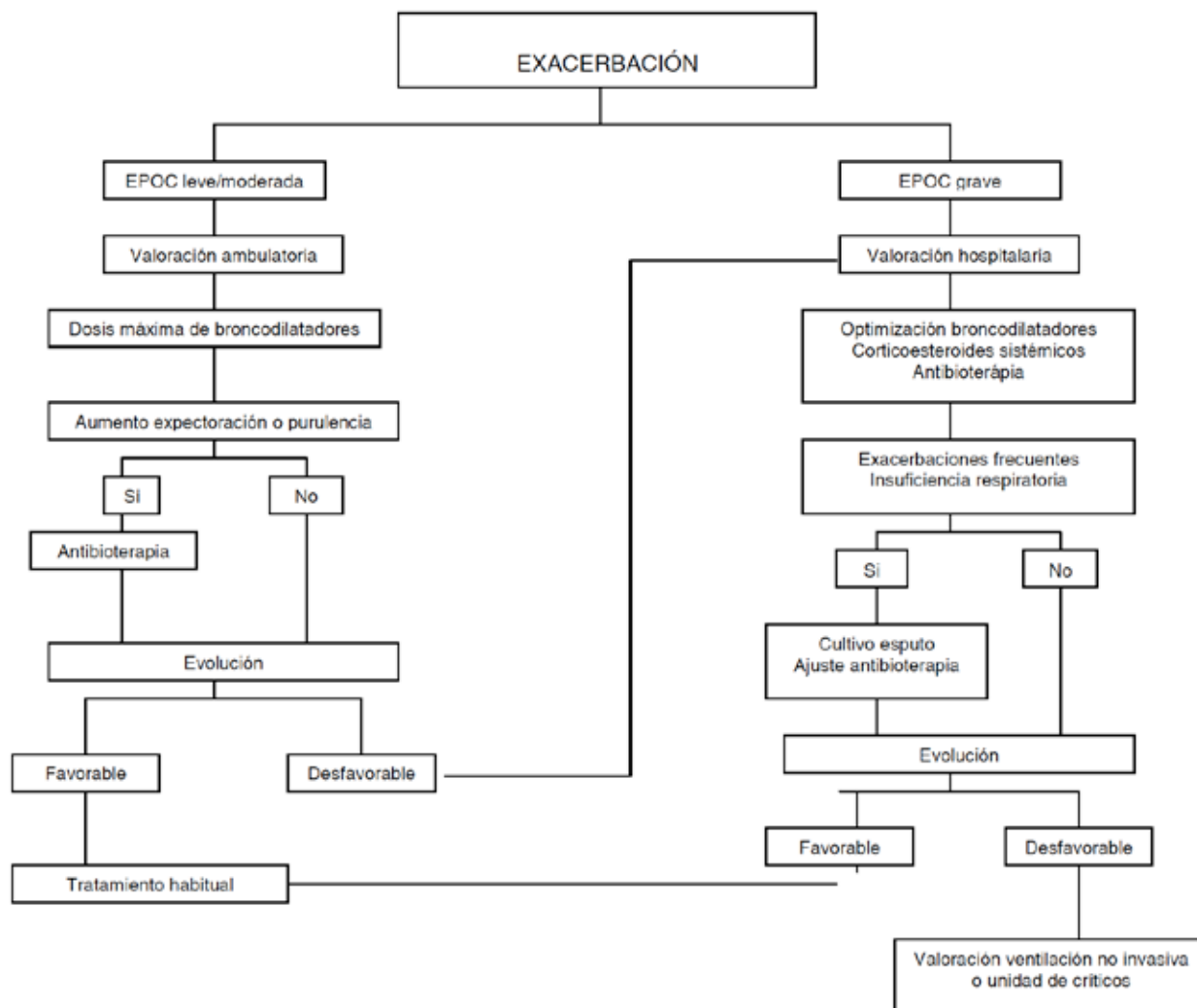
Inhibidores de la fosfodiesterasa IV: indicado en la EPOC grave / muy grave con antecedentes de exacerbaciones y bronquitis crónica para reducir las exacerbaciones tratadas con glucocorticoides orales (también se observa cuando se añade a broncodilatadores de acción prolongada).

### ❖ Tratamiento no farmacológico

Las medidas de tratamiento no farmacológico incluyen: rehabilitación respiratoria, oxigenoterapia crónica domiciliaria, ventilación mecánica domiciliaria y tratamiento quirúrgico (bullectomía, cirugía de reducción de volumen pulmonar y trasplante pulmonar).

## B.2) Tratamiento en las exacerbaciones/agudizaciones

Algoritmo de actuación en Exacerbaciones (2)



❖ **Tratamiento farmacológico**❖ **Broncodilatadores inhalados**

❖ Se aumentará la dosis y/o frecuencia del tratamiento con un broncodilatador de acción corta preferiblemente agonista- $\beta_2$ . Si todavía no se han administrado se emplearán anticolinérgicos hasta mejoría de los síntomas.<sup>Error! Marcador no definido.</sup>

Aunque no hay evidencias concluyentes la terapia combinada de broncodilatadores (agonista- $\beta_2$  + anticolinérgicos) se recomienda en exacerbaciones con criterios de gravedad o con respuesta incompleta inicial debido a su efecto sinérgico.

❖ **Corticoides sistémicos**

Los corticoides sistémicos mejoran la función pulmonar, acortan el tiempo de recuperación y reducen el riesgo de recidiva. Se recomienda añadir a la pauta broncodilatadora 30-40mg/día de prednisona oral o equivalente durante de 7 a 10 días a todos los pacientes con criterios de gravedad o con  $FEV_1 < 50\%$ . La budesonida inhalada puede ser una alternativa asociada a una disminución sustancial de las complicaciones (1).

❖ **Antibióticos**

La indicación de tratamiento antibiótico, según el estudio de *Anthonisen* es beneficiosa en aquellos pacientes que cumplan al menos dos de los tres criterios siguientes: aumento de disnea, purulencia en el esputo o aumento del volumen del esputo (8)

El tratamiento empírico debe incluir una aminopenicilina, macrólido o tetraciclina. La elección del antibiótico va a depender de la gravedad, presencia de comorbilidades, patrones de resistencia bacteriana de la zona y el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

| PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO RECOMENDADAS EN LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC (12) |                            |                                               |                                                |                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Severidad                                                                                     | Factores Riesgo            | Microorganismo                                | Antibiótico                                    | Alternativa                                                  |
| FEV1>50 %                                                                                     | Sin comorbilidad           | H.influenzae<br>S.pneumoniae<br>M.catarrhalis | Amoxicilina-clavulánico durante 7 días*        | Cefalosporina 3ª generación orales***                        |
|                                                                                               | Con comorbilidad           | H.influenzae<br>S.pneumoniae                  | Moxifloxacino o Levofloxacino durante 5 días   | Amoxicilina-Clavulánico durante 7 días                       |
| FEV1<50%                                                                                      | Sin riesgo de P.aeruginosa | Enterobacterias                               |                                                |                                                              |
|                                                                                               | Con riesgo de P.aeruginosa | Los mismos más P.aeruginosa                   | Levofloxacino o Ciprofloxacino durante 10 días | Betalactámico activo frente a P.aeruginosa durante 10 días** |

\* Dosis de 875-125 mg/8 h o preferiblemente dosis mayores

\*\* Cefepime, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem

\*\*\* Cefpodoxima o Cefditoreno. Otras alternativas: quinolonas y macrólidos (azitromicina, claritromicina)



❖ **Metilxantinas**

No se recomienda su uso sistemático en las exacerbaciones dado que no ejercen un mayor efecto broncodilatador, sumado al riesgo de efectos secundarios (2). Pueden ser usados en pacientes que no han tenido una respuesta favorable al tratamiento con otros broncodilatadores y siempre en el medio hospitalario.

❖ **Tratamiento no farmacológico**

Incluye: oxigenoterapia crónica domiciliaria y ventilación mecánica no invasiva.

### 3. CASOS CLÍNICOS

#### CASO CLÍNICO 1

##### **a) Motivo de ingreso:**

En marzo de 2012 refiere aumento de tos, disnea, expectoración blanca y febrícula. Ha sido tratado por parte de su médico de atención primaria con antibioticoterapia (amoxicilina/clavulánico) y aerosoles sin mejoría significativa, motivo por el que acude a urgencias. A la exploración presenta aceptable estado general, consciente y orientado. No edemas ni molestias miccionales. En los resultados analíticos presenta leucocitosis con neutrofilia, poliglobulia (Hematocrito (HTO) 55.3%) y reactantes de fase aguda elevados como datos más relevantes. Se le realiza una radiografía de tórax, presentando hiperinsuflación de ambos campos pulmonares en relación con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA) y mínimo infiltrado basal derecho. Se le realiza espirometría y gasometría arterial (GSA): FEV<sub>1</sub> 35 %, FVC 55%, FEV<sub>1</sub>/FVC 0,61, pO<sub>2</sub> 41.9 mm Hg, Sat O<sub>2</sub> 81.8%, pH 7,43.

Tras las pruebas, es diagnosticado de Neumonía basa derecha, hipoxemia e insuficiencia respiratoria parcial por lo que se decide su ingreso en planta.

##### **b) Antecedentes personales:**

Paciente varón de 80 años sin alergias conocidas, ni DM, ni HTA. No dislipemias ni hiperuricemias. Ex-fumador de 20 cigarrillos/día desde hace 30 años. Intervenido en 2006 de colelitiasis sintomática tras colecistitis aguda. Portador de sonda vesical desde mayo 2010 tras un episodio de retención aguda de orina (RAO).

Diagnosticado en 2002 de EPOC moderada (FEV<sub>1</sub> 47 %, FVC 56%, FEV<sub>1</sub>/FVC 0.84) tras un episodio de insuficiencia respiratoria que precisó ingreso hospitalario. Fue seguido en consultas externas de neumología hasta 2004 que fue dado de alta con el siguiente tratamiento: fluticasona + salmeterol inhalado 50/250 mcg/12h, ipratropio inhalado 3

inhalaciones/8h con cámara, salbutamol inhalado 100 mcg/pulsación a demanda.

### c) Evolución clínica y tratamiento:

Inicia tratamiento levofloxacino 500 mg/24h, metilprednisolona intravenoso 20 mg/12h, paracetamol intravenoso 1g/8h, ipratropio aerosol 500 mcg/6h, salbutamol aerosol 2.5 mg/6h, enoxaparina subcutáneo 40 mg/24h, omeprazol oral 20 mg/24h, acetilcisteína oral 600 mg/24h. Requiere además oxigenoterapia a 2 lpm durante 16-18 horas diarias.

Durante su estancia hospitalaria refiere mejoría progresiva de la sintomatología, manteniéndose afebril y tolerando la movilización de forma progresiva hasta encontrarse asintomático en el momento del alta. (pO<sub>2</sub> 59.2 mm Hg, Sat O<sub>2</sub> 92.8%, pH 7,47).

Tras 7 días de ingreso, el paciente es dado de alta con el siguiente tratamiento: oxigenoterapia domiciliaria (2 lpm 16-18h día), deflazacort oral 30 mg/24h en pauta descendente, levofloxacino oral 500 mg/24h 3 días más hasta completar 10 días de tratamiento, fluticasona + salmeterol inhalado 50/500 mcg/12h, ipratropio inhalado 2 inhalaciones/8h con cámara, acetilcisteína oral 600 mg/24h. Realizará seguimiento en consulta externa de neumología.

### d) Discusión:

El paciente fue diagnosticado en 2002 de EPOC moderada. Según la clasificación actual de los estadios de la EPOC, con FEV<sub>1</sub> 47 %, FVC 56%, FEV<sub>1</sub>/FVC 0.84, nos encontraríamos ante un estadio grave (FEV<sub>1</sub> 30-50% del valor de referencia y FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7).

El tratamiento al alta domiciliaria en 2002 coincide con las últimas recomendaciones sobre el tratamiento de EPOC grave en fase estable. Incluye como broncodilatadores de acción corta un agonista- $\beta_2$  a demanda (salbutamol) y un anticolinérgico pautado (bromuro de ipratropio), con lo que se persigue un inicio de acción rápido con el primero y un efecto más prolongado con el segundo. Además se añade un broncodilatador de acción prolongada asociado a glucocorticoide inhalado (salmeterol/fluticasona) que mejora la función pulmonar, la calidad de vida del paciente y disminuye el número de exacerbaciones.

El paciente acude a urgencias tras un empeoramiento de los síntomas a pesar del tratamiento instaurado por el médico de atención primaria. Aunque su estado general es aceptable y no presenta patologías concomitantes graves, se decide su ingreso para tratamiento de neumonía y estabilización de la enfermedad de base.

El abordaje terapéutico durante el ingreso fue adecuado con respecto a las guías clínicas de referencia:

Por una parte, en base a los resultados analíticos, se decide **oxigenoterapia** por hallarse

la  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg,  $\text{Sat O}_2 < 90\%$  y  $\text{HTO} > 55\%$ . El paciente durante el ingreso no alcanza los valores objetivo ( $\text{PaO}_2$  60 mmHg,  $\text{Sat O}_2$  90%), por lo que es dado de alta con oxigenoterapia domiciliaria.

Por otra parte, respecto al tratamiento farmacológico se utiliza antibióticos intravenosos, broncodilatadores en aerosol, corticoides intravenosos, analgésicos intravenosos, heparina de bajo peso molecular, protección gástrica oral y mucolítico oral.

La elección del **antibiótico** (levofloxacino) se hizo en base a la gravedad de la EPOC ( $\text{FEV}_1 < 50$ ), ausencia de comorbilidades y los patrones de resistencia bacteriana del centro hospitalario. No se realizó cultivo de esputo, que hubiera sido necesario para una adecuación del tratamiento antibiótico. El paciente completó el tratamiento a nivel domiciliario.

Para controlar los síntomas respiratorios se utilizó la combinación de **broncodilatadores** de acción corta en aerosol (salbutamol e ipratropio) debido a su efecto sinérgico. Al alta se mantuvo el anticolinérgico de acción corta (ipratropio) que contribuye a la estabilización de la enfermedad. Además se añadió broncodilatador de acción prolongada asociado a glucocorticoide inhalado (salmeterol/fluticasona), combinación que ya llevó el paciente previo a su ingreso, pero con dosis mayores (50/250 mcg  $\rightarrow$  50/500 mcg).

Los **corticoides intravenosos** se asociaron al tratamiento broncodilatador para mejorar la función pulmonar requiriendo posteriormente terapia secuencial en pauta descendente oral.

El tratamiento **mucolítico** (acetilcisteína) se utilizó para disminuir la viscosidad del esputo y facilitar la expectoración. Aunque su uso es controvertido, se mantuvo al alta debido a la respuesta favorable del paciente.

## CASO CLÍNICO 2

### **a) Motivo del ingreso:**

Paciente que ingresa en el Servicio de Neumología remitido desde residencia con cuadro severo de disnea, afebril y sin cambios en tos ni expectoración, taquipneico y normotenso con discreta palidez cutánea. Consciente y orientado. No dolor torácico ni otros datos de interés.

### **b) Antecedentes personales:**

Paciente varón de 75 años sin alergias conocidas, HTA en tratamiento. No DM, ni dislipemias ni hiperuricemias. Ex-bebedor y ex-fumador de 30 cigarrillos al día desde hace 2 años. Neumonía nosocomial, ulcus péptico, hernia inguinal bilateral

y cirugía de cataratas. Diagnosticado de EPOC grave desde 2006. Múltiples ingresos por exacerpciones. En tratamiento con: bromuro de tiotropio 18 mcg, salmeterol+fluticasona 25/250 mcg, salbutamol inhalador, captopril 25 mg, furosemida 40 mg, almagato 1,5 gr, atorvastatina 10 mg, teofilina 200 mg, deflazacort 30 mg en pauta descendente, roflumilast 500 µg, AAS 100 mg, ketazolam 15 mg, codeína + paracetamol 30/500 mg y oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD).

### **c) Evolución clínica y tratamiento:**

Inicia tratamiento con omeprazol 40 mg /24h, enoxaparina 40 mg/24h, captopril 25 mg/ 8h, furosemida 20 mg /24h, levofloxacino 500 mg /24h, metilprednisolona 40 mg /12h, salbutamol aerosol 2,5 mg/6h, ipratropio aerosol 500µg 6h, Paracetamol 1g / 8h si fiebre o dolor, teofilina retardada 200 mg/12h.

Se realiza una gasometría presentando insuficiencia respiratoria hipercápnica (pO<sub>2</sub> 32, pCO<sub>2</sub> 58) y acidosis respiratoria (pH 7,32).

El paciente manifiesta temblores severos, por lo que se suspende terapia con salbutamol por posible toxicidad (día 1 del ingreso) prescribiéndose la asociación de salmeterol + fluticasona según pauta previa al ingreso.

La evolución clínica es favorable con mejoría en el nivel de disnea (sat O<sub>2</sub> 99%) y normalización de la diuresis. La gasometría al alta (pO<sub>2</sub> 59, pCO<sub>2</sub> 53, pH 7,44), indican restablecimiento a la normalidad de los parámetros de presión de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>.

Tras 6 días de ingreso el paciente es dado de alta con el siguiente tratamiento: deflazacort 30 mg en pauta descendente, levofloxacino 500 mg 1 comp/24h 5 días más, oxígenooterapia domiciliaria y continuación de su tratamiento domiciliario previo.

### **d) Discusión:**

La nebulización con broncodilatadores de acción corta como intensificación del tratamiento en las exacerpciones es una práctica habitual. Su uso en asociación (salbutamol + bromuro de ipratropio

no demuestra evidencias de beneficios. El aumento de dosis y/o frecuencia sería la estrategia terapéutica más correcta.

La triple combinación de broncodilatadores de acción larga y un corticoide inhalado está indicada, según las guías de práctica clínica, para la EPOC moderada-grave. Sin embargo, durante el ingreso, la triple terapia prescrita a nivel ambulatorio es modificada por una asociación de agonista  $\beta_2$  de acción larga + corticoide inhalado + anticolinérgico de acción corta en nebulización.

Los corticoides sistémicos han demostrado una disminución del porcentaje de fracasos, mejorando la función pulmonar y la disnea. Se recomienda su administración en ciclos cortos para evitar sus potenciales efectos adversos. Al alta, se decide terapia secuencial en pauta descendente, según las recomendaciones de las últimas guías de tratamiento.

La pauta antibiótica debe instaurarse en las exacerbaciones que cumplan al menos dos de los tres criterios de Anthonisen: aumento de disnea, purulencia en el esputo y aumento del volumen del esputo.

Aunque solo refiere aumento de disnea, se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro con levofloxacino, por la presencia de factores de riesgo de evolución desfavorable con posibilidad de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (oxigenoterapia domiciliaria, exacerbaciones recurrentes y tratamiento antibiótico en los últimos tres meses).

El papel de las metilxantinas (teofilina) en el manejo del tratamiento de la EPOC es controvertido, siendo relegados a fármacos de segunda línea. Durante el ingreso se mantiene la pauta domiciliaria de teofilina. No se realizó monitorización de sus niveles plasmáticos durante el ingreso.

Según las últimas recomendaciones, hay riesgo de interacción farmacológica entre metilxantinas y macrólidos o fluoroquinolonas (paciente en tratamiento con levofloxacino) durante el curso de la exacerbación, pudiendo producirse un aumento de los niveles plasmáticos del antibiótico. En este caso no se ha contemplado dicha recomendación, manteniéndose sin cambios la pauta de teofilina.

Es de especial mención el tratamiento domiciliario con roflumilast, un inhibidor de la 4-fosfodiesterasa de reciente comercialización. Podría considerarse como terapia complementaria a la asociación del tratamiento broncodilatador en pacientes en estadio grave-muy grave con exacerbaciones frecuentes. Sin embargo, no hay estudios asociados a corticoides inhalados y según las especificaciones recogidas en ficha técnica, no debe administrarse juntamente con teofilina por lo que debería contemplarse una revisión del tratamiento.

## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 201. Disponible en : [http://www.goldcrpd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcrpd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf) ( Acceso Marzo 2012)
2. Guía EPOC 2009: Guía de practica clínica de práctica clínica de diagnostico y tratamiento de la EPOC. Separ 2009. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Disponible en : [http://issuu.com/separ/docs/guia\\_epoc\\_2009\\_separ?mode=a\\_p](http://issuu.com/separ/docs/guia_epoc_2009_separ?mode=a_p) (Acesso Marzo 2012)
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care .June 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf> ( Acceso Marzo 2012)
4. EPOC en paciente estable .Guías Clínica Fistera. Disponible en :<http://www.fisterra.com/guias-clinicas/epoc-paciente-estable/> ( Acceso Marzo 2012)
5. Ancochea J et al. . [The EPI-SCAN survey to assess the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Spanish 40-to-80-year-olds: protocol summary]. Arch Bronconeumol. 2009 Jan;45(1):41-7.
6. Estrategia EPOC del Sistema Nacional de Salud . Ministerio de Sanidad y Política Social 2009. <http://www.msc.es/organización/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf> ( Acceso Marzo 2012)
7. Llauger Roselló MA et al. Emergent de Recerca en Malalties Respiratòries (Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona-IDIAP Jordi Gol). [Treating COPD in chronic patients in a primary-care setting]. Arch Bronconeumol. 2011 Nov;47(11):561-70.
8. Atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica desde la atención primaria hasta la especializada . Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR). 2010. Disponible en : [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_468\\_EPOC\\_AP\\_AE.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf) ( Acceso Marzo 2012)
9. Guía de terapia farmacológica 2012. Medimecum. ISBN: 978/84/936524/8/7. Editoria ADIS.
10. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. ( Acceso Marzo 2012)
11. Abordaje integral al paciente con EPOC . Semergen . Disponible en: [http://www.semergen.es/semergen/microsites/taller\\_01/pdf/epoc.pdf](http://www.semergen.es/semergen/microsites/taller_01/pdf/epoc.pdf) ( Acceso Marzo 2012)
12. Documento de consenso sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Andalucía 2010 . Disponible en : [http://www.neumosur.net/files/Consenso\\_EPOC\\_Andalucia\\_2010.pdf](http://www.neumosur.net/files/Consenso_EPOC_Andalucia_2010.pdf) ( Acceso Marzo 2012)
13. Yohannes AM et al. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. Respir Care. 2011 Apr;56(4):477-87.

# Bronquiolitis aguda

Autores: María Sánchez de Castro, Elena Luque López, Mónica Gasanz Garicochea, María Blanco Crespo

Revisores: Eva Martín Alcalde, Gema Arriola Pereda

Hospital General Universitario de Guadalajara

## 1. INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad aguda de etiología viral, caracterizada por la obstrucción de la vía aérea pequeña. Se define como el primer episodio de infección respiratoria acompañado de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de las vías altas (rinitis, tos con/sin fiebre) que afecta a niños menores de 2 años, aunque preferentemente se da en el primer año de vida (1, 2, 3).

Es la infección del tracto respiratorio inferior más frecuente en el lactante, con una incidencia anual del 10%, y una tasa de ingresos entre el 2-5%, con un incremento importante en los últimos años. La media de edad es de 5,3 meses. La mayoría de los casos se tratan ambulatoriamente y las primeras 48-72 horas son cruciales. En el 1-2% evoluciona a cuadros graves que requieren ingreso hospitalario (1, 2, 4).

Es una patología de gran trascendencia socio-sanitaria por su frecuencia, elevada morbi-mortalidad y su elevado gasto sanitario (3). El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) constituye la primera causa de bronquiolitis aguda (BA), origina brotes epidémicos entre noviembre y marzo en regiones de clima templado. En menor medida el metapneumovirus humano, virus de la influenza, parainfluenza, adenovirus, bocavirus, enterovirus, rinovirus y *Mycoplasma pneumoniae* pueden actuar como patógenos causantes (1, 2, 4). También se han descrito coinfecciones víricas.

Tiene un periodo de incubación de 2 a 8 días. El virus comienza su replicación en el epitelio de la nasofaringe, diseminándose hasta el epitelio de la vía respiratoria inferior en el transcurso de 1 a 3 días. En las vías aéreas pequeñas ocasiona necrosis del epitelio, lo que unido a la respuesta local, edema de la submucosa y formación de moco, son los responsables de la hiperinsuflación, atelectasias y sibilancias que presentan los pacientes. Hay una alteración en la ventilación/perfusión que puede llevar a una hipoxemia que ocurre en etapas tempranas del cuadro clínico, la hipercapnia normalmente no ocurre hasta que la frecuencia respiratoria (FR) excede de 60 rpm.

Los factores de riesgo para enfermedad severa son (4): Edad gestacional <37 semanas, edad <12 semanas enfermedad cardíaca congénita, enfermedades pulmonar crónicas, especialmente, la displasia broncopulmonar, anomalías congénitas y anatómicas de vías respiratorias, inmunodeficiencia y enfermedades neurológicas y metabólicas.

El diagnóstico es eminentemente clínico, por ello no se recomienda realizar radiografía (Rx) de tórax de forma rutinaria, sólo en aquellos pacientes en los que existen dudas diagnósticas, clínica atípica, procesos graves o con mala evolución (Grado de recomendación A). La saturación de oxígeno es uno de los mejores predictores de la severidad de la enfermedad. La forma más útil de establecer el diagnóstico de bronquiolitis es seguir los criterios diagnósticos de bronquiolitis del lactante de McConnochie (5).



1. Disnea espiratoria de comienzo agudo.
2. Edad igual o inferior a 24 meses.
3. Signos de enfermedad respiratoria viral: tos, coriza, fiebre, otitis media
4. Primer episodio.
5. Con o sin signos de dificultad respiratoria, neumonía o atopia.

Sin embargo, estos criterios no consiguen englobar todas las bronquiolitis, pues en ocasiones existen reinfecciones y no siempre aparecen sibilancias en el cuadro clínico.

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con las siguientes patologías (6): asma, neumonía, cuerpo extraño, fibrosis quística, enfermedad cardíaca congénita (anillos vasculares), reflujo con aspiración, enfisema lobar, infección por *Chlamidia trachomatis* y tosferina.

Tras el diagnóstico de la enfermedad se debe evaluar su gravedad, que va a determinar la estrategia terapéutica que se ha de seguir.

Se consideran criterios clínicos de gravedad para la evolución de la bronquiolitis: el rechazo del alimento o intolerancia digestiva, la presencia de letargia, la historia de apnea, la taquipnea para su edad, el aleteo nasal, el tiraje grave, la presencia de quejido y la cianosis.

Se recomienda el ingreso en los pacientes con:

- Edad inferior a 4-6 semanas
- Rechazo de alimento o intolerancia digestiva (ingesta <50% de lo habitual)
- Deshidratación
- Letargia
- Historia de apnea
- Taquipnea para su edad
- Dificultad respiratoria moderada o grave (quejido, aleteo nasal, tiraje o cianosis)
- Saturación de oxígeno < 92 % en aire ambiente
- Presencia de las comorbilidades: cardiopatía clínicamente significativa, hipertensión pulmonar, enfermedad neuromuscular, neumopatía dependiente de oxígeno e inmunodeficiencia
- Diagnóstico dudoso.

## 2. TRATAMIENTO

### a) Objetivo

Los objetivos que se quieren alcanzar son: disminuir la morbi-mortalidad, disminuir los costes sociales y económicos (reducir los ingresos y días de hospitalización) e intentar disminuir las secuelas a largo plazo.

Lo podemos diferenciar en tratamiento de soporte, que deberá realizarse en todos los casos independientemente de la gravedad del cuadro, tratamiento farmacológico y tratamiento preventivo, ambos para un grupo de pacientes determinados.

### b) Recomendaciones

#### Tratamiento de soporte:

Dentro de las medidas de apoyo o tratamiento de soporte general tenemos:

- Mantenimiento de una buena hidratación y nutrición
- Asegurar la oxigenación cuando exista hipoxemia ( $\text{satO}_2 < 92\%$ ).
- Desobstrucción nasal: los lavados nasales periódicos.
- La posición decúbito supino con una inclinación de 30°.
- Evitar factores que empeoren la sintomatología del paciente.



### **Tratamiento farmacológico:**

En general el tratamiento farmacológico, aunque en casos seleccionados puede ser útil, no ha demostrado modificar el curso de la enfermedad. Las medidas van encaminadas a disminuir la obstrucción de la vía aérea:

#### **❖ Broncodilatadores:**

##### **Agonistas $\beta_2$**

Son usados con gran frecuencia a pesar de la evidencia soportada por varios metaanálisis (7, 8, 9, 10) de que sus beneficios en estos pacientes son escasos y poco duraderos.

Se recomienda valorar la realización de una prueba terapéutica con broncodilatadores, y no continuar el tratamiento si no se demuestra una mejoría ya que la obstrucción que se produce en los bronquios no se debe a una broncoconstricción si no al propio proceso infeccioso (Grado A). El más utilizado es el **salbutamol** (agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción corta) nebulizado a dosis de 0,15 mg/kg (1-3 dosis).

##### **Adrenalina**

Es un agonista adrenérgico no selectivo que inhalada disminuye el edema de la mucosa de la vía aérea por su actividad  $\alpha$ -vasoconstrictora y produce broncodilatación por su efecto  $\beta$ -broncodilatador. Nebulizada ha demostrado mayor eficacia que el placebo y los  $\beta_2$ -agonistas en la mejoría inmediata (60 min) de la escala de síntomas y el estado general en niños no ingresados (11). A pesar de ello, no se recomienda de rutina para el tratamiento de BA en niños (Grado A). La dosis es de 0,1 mg/kg (con un máximo de 0,5 mg cada 4, 6 u 8 horas).

Las guías de práctica clínica (GPC) (12, 13, 14, 15) coinciden en no recomendar anticolinérgicos en BA (Grado C). Tampoco se recomienda la administración de xantinas o terbutalina oral, adrenalina subcutáneo, salbutamol oral o endovenoso en los pacientes con BA (3).

#### **❖ Corticoides:**

Las GPC no recomiendan los corticoides para el tratamiento de la BA en ninguna de sus formas de administración (Grado A).

#### **❖ Suero salino hipertónico y rh DNAsa nebulizada:**

Parece que el suero salino al 3% puede ser útil en la bronquiolitis por varios efectos (ya documentados en pacientes con fibrosis quística), entre los que se encuentran: mejoría del aclaramiento mucociliar; disminución del edema de la mucosa; disminución en la concentración de mediadores inflamatorios y la inducción de tos y producción de esputo, por lo que se recomienda su administración (Grado A) (16, 17).

Se administra nebulizado con broncodilatadores. Las dosis recomendadas son de 2-4 ml c/6-8 horas durante 5 días o durante el ingreso (2, 18).

#### **❖ Ribavirina:**

La ribavirina es un análogo de la guanosina con actividad antivírica frente al VRS que se administra como inhalación oral mediante aerosol. Las GPC no recomiendan su uso (Grado B) por el escaso beneficio clínico obtenido, su elevado coste, las dificultades técnicas para su administración y el efecto tóxico potencial para el personal sanitario, sin embargo en pacientes inmunocomprometidos y aquellos con bronquiolitis severa debido al VRS, la terapia antiviral podría resultar beneficiosa.

#### **❖ Helios:**

El heliox es una mezcla de helio y oxígeno en proporción 80-20. La sustitución del nitrógeno del aire por helio hace que sea un gas más ligero y fácil de inspirar, lo que hace disminuir el trabajo respiratorio. Podría ser de utilidad en pacientes seleccionados,

con bronquiolitis de moderada a grave (Grado D) pero se requieren más estudios que refuercen esta afirmación (2, 19).

#### ❖ **Antibióticos:**

La etiología de la BA es vírica y no se incrementa el riesgo de infección bacteriana severa (20, 21, 22). No se recomienda los antibióticos de forma rutinaria (Grado A). Su uso se justifica sólo cuando hay evidencia de una infección bacteriana coexistente (22).

#### ❖ **Montelukast:**

La eficacia de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos es contradictoria. No se recomienda el tratamiento con montelukast en los pacientes con BA (Grado B) (22).

### **Tratamiento preventivo:**

La prevención de la bronquiolitis se fundamenta en medidas higiénicas y en la inmunopprofilaxis con palivizumab.

#### ❖ **Medidas higiénicas**

- Evitar exposición a humo de tabaco
- Evitar lugares cerrados con alta concentración de personas.
- Lavado frecuente de manos
- Evitar contacto con personas resfriadas.
- Uso de pañuelos desechables.

#### ❖ **Palivizumab**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado frente al VRS. Reduce las hospitalizaciones por VRS en pacientes de riesgo. No ha demostrado reducir la incidencia de la enfermedad, ni la duración de la hospitalización, de la oxigenoterapia o de la ventilación mecánica, ni reducir la mortalidad (Grado A).

Reduce la tasa de hospitalización por VRS pero no evita la infección en todos los casos, y no previene el resto de infecciones virales relacionadas con la BA por lo que es importante enfatizar en las medidas higiénicas.

Se recomienda administrar de manera profiláctica a niños con alto riesgo principalmente lactantes con antecedentes de displasia broncopulmonar, prematuridad (< de 35 semanas) o con patología cardiopulmonar congénita (Grado A).

Se comienza a administrar entre los meses de octubre-noviembre. Debe ser administrada en 5 dosis mensuales (15 mg/kg intramuscular una vez al mes).

## **3. CASOS CLÍNICOS**

### **CASO CLÍNICO 1**

#### **a) Motivo del ingreso**

Lactante de 5 meses de edad, diagnosticado de BA que ingresa por un empeoramiento del cuadro, con tos seca y ruidos respiratorios de una semana de evolución, acompañada de picos febriles intermitentes de 39°C y SatO<sub>2</sub>: 92%. En la Rx de tórax realizada en urgencias, se observa infiltrado intersticial bilateral.

#### **b) Antecedentes personales**

Paciente nacido por parto eutócico después de un embarazo normal, con un peso al nacer de 3,5 Kg. No presentaba ninguna alergia conocida ni antecedentes familiares de interés.

Siete días antes del ingreso, fue llevado a urgencias por un cuadro catarral de vías altas con tos, mucosidad, fiebre (máximo 38°C) y sibilancias, iniciándose

tratamiento con mepiramina. Dos días más tarde, comenzó con disnea y su pediatra le diagnosticó de bronquiolitis iniciando tratamiento con salbutamol 200 µg/4h y prednisolona 2 mg/Kg/día en dos dosis, observándose una mejoría clínica. Dos días antes del ingreso, acudió de nuevo a revisión espaciando la toma de salbutamol a 200 µg/6h.

El día antes del ingreso, el lactante presentaba un empeoramiento en la respiración y un rechazo del alimento, por lo que fue llevado a urgencias.

### **c) Evolución clínica y tratamiento**

Al ingreso en planta, el lactante se encontraba afebril (en urgencias recibió tratamiento antitérmico con paracetamol), taquipneico (FR 60 rpm) y taquicárdico (FC 196 lpm), con tiraje subcostal e intercostal y SatO<sub>2</sub> basal entre 93-96%. Presentaba ronus y sibilancias espiratorias bilaterales, mucosidad abundante.

Se decidió continuar con prednisolona 4 mg/kg/día en dos dosis y con los aerosoles de adrenalina que se pautaron en Urgencias, e inició oxigenoterapia con gafas nasales para conseguir SatO<sub>2</sub> ≥95% necesitando 0,5 lpm. Se pautaron antitérmicos si fiebre.

La muestra de laboratorio confirmó a las 24 h del ingreso la presencia de antígenos de adenovirus respiratorios.

Al día siguiente, había mejorado la dificultad respiratoria, por lo que se espaciaron los aerosoles. Se retiraron las gafas nasales, pero ante la aparición de aumento de dificultad respiratoria y tos, se reinició la oxigenoterapia. Presentaba crepitantes abundantes bilaterales diseminados, sibilancias espiratorias aisladas y febrícula de 37,3°C.

La evolución fue lentamente favorable, continuando con adrenalina y oxigenoterapia durante los tres días siguientes y suspendiéndose el corticoide al cuarto día. Continúo afebril hasta el 6º día de ingreso, en el que presentó fiebre de 37,7°C que remitió con paracetamol. Ese mismo día se recogió frotis conjuntival por la presencia de secreción ocular bilateral durante todo el ingreso.

Al 7º día de ingreso, se suspendieron los aerosoles de adrenalina (se dejó solo para rescate) y se pautó salbutamol nebulizado 5% (0,25ml/4-6h), para adecuar el tratamiento a un posible alta. Por la noche presentó pico febril y tos persistente con taquicardia, taquipnea y tiraje, por lo que se administró paracetamol y aerosol de adrenalina.

En el 8º día de ingreso, se pautó Amoxicilina oral 85 mg/Kg/día por sospecha de sobreinfección bacteriana, observándose una remisión de la fiebre. Se pautó también colirio de tobramicina (2 gotas/6h) para tratar la conjuntivitis aguda (confirmada con los resultados de microbiología, que mostraron crecimiento de *H. influenzae*). Al día siguiente, la exploración física mostraba un buen estado general, sin dificultad respiratoria (buena SatO<sub>2</sub>) ni fiebre, por lo que el lactante fue dado de alta en tratamiento con salbutamol inhalado, amoxicilina suspensión y colirio de tobramicina.

Tabla 1. Tratamiento paciente caso 1

| TRATAMIENTO                             | DOMICILIO                                                   | URGENCIAS                                                   | 1º DIA DE INGRESO EN PLANTA                                 | DURANTE EL INGRESO                                                                                                                                                        | TRATAMIENTO AL ALTA                                                                                                                   |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tratamiento de soporte</b>           | Hidratación y lavados nasales y oculares con SF si precisa. | Hidratación y lavados nasales y oculares con SF si precisa. | Hidratación y lavados nasales y oculares con SF si precisa. | Hidratación y lavados nasales y oculares con SF si precisa.                                                                                                               | Hidratación y lavados nasales y oculares con SF si precisa.                                                                           |
| <b>Broncodilatador</b>                  | <b>Salbutamol inhalador</b> 2inh (200µg)/4h                 |                                                             |                                                             | <b>-Aerosoles de Adrenalina</b><br>4mg+2 ml SF espaciándolos cada 6,8,12h durante 6 días.<br><b>-Salbutamol</b> 5% 0,25 ml+2,5 ml SF/6-8h a partir del 7º día de ingreso. | <b>Salbutamol</b> inhalador 3 inh. (300 µg)/6h durante 3 días y 3 inh. (300 µg)/8h 2 días más.                                        |
| <b>Corticoides</b>                      | <b>Prednisolona oral</b> 2 mg/kg/día en dos dosis           |                                                             | <b>Prednisolona oral</b> 4 mg/kg/día en dos dosis           | <b>Prednisolona oral</b> 4 mg/kg/día en dos dosis durante 4 días                                                                                                          |                                                                                                                                       |
| <b>AINEs</b>                            |                                                             | <b>Ibuprofeno oral</b> 21 mg/kg/día en 3 dosis si fiebre    | <b>Ibuprofeno oral</b> 1 mg/kg/día en 3 dosis si fiebre     | <b>Ibuprofeno oral</b> 21 mg/kg/día en 3 dosis si fiebre.                                                                                                                 |                                                                                                                                       |
| <b>Analgesico y antipirético</b>        |                                                             |                                                             | <b>Paracetamol oral</b> 60 mg/Kg/día en 4 dosis. Si fiebre. | <b>Paracetamol oral</b> 60 mg/Kg/día en 4 dosis. Si fiebre.                                                                                                               |                                                                                                                                       |
| <b>Antibióticos</b>                     |                                                             |                                                             |                                                             | <b>- Amoxicilina susp</b> 85 mg/Kg/día en 3 dosis, el 8º día de ingreso.<br><b>-Colirio de Tobramicina</b> 2gotas/6h el 8º día de ingreso.                                | <b>- Amoxicilina susp</b> 85 mg/Kg/día en 3 dosis durante 6 días más.<br><b>-Colirio de Tobramicina</b> 2gotas/6h durante 5 días más. |
| <b>Oxigenoterapia (Para sat&gt;95%)</b> |                                                             |                                                             | <b>O2</b> en gafas nasales (0,5 lpm)                        | <b>O2</b> en gafas nasales (0,5 lpm) si precisa.                                                                                                                          |                                                                                                                                       |

## CASO CLÍNICO 2

### **a) Motivo del ingreso**

Lactante de 1 mes y medio de edad con cuadro de rinorrea, tos y fiebre de 37.9° C de 24 h de evolución, que acude a urgencias por dificultad respiratoria. En la exploración física destaca un leve tiraje subcostal y ruidos hidroaéreos. Se realiza una analítica y una Rx de tórax que son normales y se decide ingreso en planta para aerosolterapia.

### **b) Antecedentes personales**

No reacciones adversas a medicamentos, calendario vacunal completo hasta el momento. No enfermedades anteriores. Lactancia materna.

### **c) Evolución clínica y tratamiento**

Recibe tratamiento con medidas generales, sueroterapia iv y adrenalina nebulizada. Debido que al ingreso presenta un pico febril se añaden antitérmicos.

Alas 36 horas del ingreso presenta rechazo de las tomas y aumento del trabajo respiratorio por lo que se añade heliox. Se solicita Rx de tórax, se coloca sonda nasogástrica (SNG) y se realiza gasometría, control analítico con PCR y recogida para virus respiratorios y coprocultivo.

A las 48 horas se produce nuevo empeoramiento, mayor trabajo respiratorio y acidosis respiratoria compensada (pH 7,35; PCO<sub>2</sub> 58 mmHg, bicarbonato 32 mmol/l). La Rx muestra atelectasia en el lóbulo superior derecho y aumento de infiltrados respecto a la previa. En la analítica destaca un aumento de la PCR y se decide, tras recogida de hemocultivo, iniciar tratamiento empírico con cefotaxima 1.162,5 mg/kg/día en 4 dosis y traslado a neonatología para ventilación mecánica no invasiva con CPAP nasal (CPAPn).

La muestra de laboratorio confirmó (48 horas después del ingreso) una bronquiolitis por VRS y se detectó antígeno rotavirus en heces. El hemocultivo resultó negativo tras 5 días de incubación.

El tratamiento con CPAPn produce mejoría clínica y gasométrica en las primeras horas. Se inicia nutrición por SNG (del día 3 al 7 del ingreso) y posteriormente se pasa a vía oral con adecuada tolerancia sin incremento del trabajo respiratorio, por lo que se decide retirada de la CPAPn y su paso a planta.

En su reingreso en planta, se mantiene afebril con buena tolerancia oral. Precisa O<sub>2</sub> las primeras 24 horas y se mantienen aerosoles de adrenalina, que se suspenden 10 horas antes del alta y cefotaxima iv. Al alta, la exploración es normal con ventilación simétrica y se pauta tratamiento con amoxicilina/clavulánico durante 2 días más.

Tabla 2. Tratamiento paciente caso 2

| TRATAMIENTO                                                                                                                    | PLANTA<br>Días 1º y 2º del ingreso                                                                                                                    | NEONATOLOGIA<br>Ingresa el 3º día hasta el 6, que se decide paso a planta.                                               | PLANTA<br>Desde el 6º día hasta el alta, al 11º día de ingreso.                                                                                 | TRATAMIENTO AL ALTA                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tto de soporte:</b><br>Cambios posturales.<br>Lavados nasales con SF<br>Mantenimiento de una buena hidratación y nutrición. | Si precisa (SP)                                                                                                                                       | Aislamiento respiratorio y entérico.<br>5º día: Inicia alimentación por SNG (15 ml/3h)                                   | SP<br>7º día: Leche materna a demanda.                                                                                                          | Lavados nasales con SF.                                                       |
| <b>Broncodilatador</b>                                                                                                         | <b>Aerosol de Adrenalina</b> 9 mg/kg /día en cuatro o seis dosis +2 ml SSF c/4-6 horas.                                                               | <b>Aerosol de Adrenalina</b> 9 mg/kg /día en doce dosis +2 ml SSF c/2 horas. Posteriormente se espacian a c/3-4h y c/6h. | <b>Aerosol de Adrenalina</b> 9 mg/kg /día en tres, cuatro o seis dosis +2 ml SSF espaciándolos a c/4-6-8 horas.<br><br>Se suspenden el 11º día. |                                                                               |
| <b>Analgésico-antipirético</b>                                                                                                 | <b>Paracetamol oral</b> 110 mg/kg/día en cuatro dosis. Si fiebre.<br><br>Si precisa intercalar con <b>Metamizol iv</b> : 0,75 mg/kg/día en tres dosis | <b>Paracetamol oral</b> 130 mg/kg/día en tres o cuatro dosis. Si fiebre.<br><br>Afebril desde el 5º día.                 | -                                                                                                                                               |                                                                               |
| <b>Sueroterapia</b>                                                                                                            | <b>S. Glucosalino</b> 1/5 + 2,5 ml de <b>CIK</b> (5 meq) (18 ml/h iv)                                                                                 | <b>S. Glucosalino</b> 1/5 + 2,5 ml de <b>CIK</b> (5 meq) (18 ml/h iv, si toma bien disminuir a 13 ml/h)                  | <b>S. Glucosalino</b> 1/5 para mantener                                                                                                         |                                                                               |
| <b>Heliox</b>                                                                                                                  | Se intenta el 2º día y comienza a tolerarlo el 3º día.                                                                                                | -                                                                                                                        | -                                                                                                                                               |                                                                               |
| <b>Antibióticos</b>                                                                                                            | -                                                                                                                                                     | <b>Cefotaxima</b> 1100 mg/kg/día en 4 dosis                                                                              | <b>Cefotaxima</b> 1100 mg/kg/día en 4 dosis                                                                                                     | <b>Amoxicilina/clavulánico</b> 500 mg/kg/día en tres dosis<br><br>2 días más. |
| <b>Oxigenoterapia</b><br>(Para sat>95%)                                                                                        | O <sub>2</sub> en gafas nasales                                                                                                                       | <b>Ventilación mecánica no invasiva (CPAPn)</b>                                                                          | O <sub>2</sub> en gafas nasales (0,5 lpm). Se retira a final del 8º día.                                                                        |                                                                               |

## d) Discusión

La BA se define como el primer episodio de inflamación de las vías respiratorias bajas (bronquios y bronquiolos), presumiblemente inducida por virus, en menores de 24 meses. Supone una importante demanda asistencial, no solo en el ámbito de atención primaria sino también a nivel hospitalario. A pesar de esto, existe gran controversia en su manejo, produciendo una gran variabilidad en cuanto al tratamiento.

Nuestros dos pacientes cumplían los 5 criterios diagnósticos de McConnochie: Disnea espiratoria de comienzo agudo, edad igual o inferior a 24 meses, signos de enfermedad respiratoria viral (tos, coriza, fiebre, otitis media), primer episodio y signos de dificultad respiratoria. En ninguno de estos dos casos existían comorbilidades que pudieran ser factores de riesgo importantes.

Como criterios de gravedad importantes, el caso 1 presenta rechazo de alimento, taquicardia, taquipnea y SatO<sub>2</sub>: 92%. El caso 2 en el momento que acude a urgencias no presenta criterios de gravedad, ya que el tiraje es leve y la lactancia está conservada, pero puesto que es un lactante menor de 12 semanas (factor de riesgo de gravedad categoría B) se decide su ingreso.

En ambos casos se encuentra como agente etiológico causantes de la BA 2 de los patógenos más importantes: VRS (que es el principal causante) y el adenovirus.

El diagnóstico de BA en pacientes sanos es clínico, por lo que los exámenes complementarios, incluida la Rx de tórax, no se justifican para confirmarlo. En nuestro caso se realizaron en los dos pacientes Rx de tórax y en el segundo paciente se realizó además una analítica completa (con PCR y hemograma), debido al empeoramiento del cuadro respiratorio. En el paciente del caso 2 se realizaron varias Rx por la mala evolución y sospecha de sobreinfección bacteriana.

El tratamiento de soporte de la bronquiolitis se basa en medidas de apoyo general que van a ser independientes de la gravedad del paciente. Entre ellas, se recomienda mantener una buena hidratación, ya sea por vía oral o intravenosa, como es el caso del paciente del caso 2 en el que se pauta sueroterapia IV desde el primer día de ingreso. También es necesaria una buena nutrición; el caso 2 precisa nutrición por SNG por rechazo de la lactancia materna. La alimentación por SNG puede ser una opción en los niños en riesgo de deshidratación o con dificultad respiratoria progresiva.

También se recomienda una buena oxigenación; ambos pacientes reciben O<sub>2</sub> suplementario para mantener saturación mayor 95%. Incluso el caso 2 precisa de administración de heliox, para disminuir el trabajo respiratorio y posteriormente, debido a un empeoramiento, ventilación mecánica no invasiva en modalidad CPAPn, la cual es eficaz en aquellos pacientes con BA que presentan dificultad respiratoria grave, hipercapnia o apneas recurrentes. La desobstrucción nasal también está recomendada debido a que los bebés respiran predominantemente por la nariz, si está obstruida por la



mucosidad, pueden tener dificultades respiratorias, por eso, en ambos casos se pautan lavados nasales con SF si precisa, e incluso en el caso 2 se eleva la cabecera de la cuna para ayudar a respirar mejor manteniendo permeable la vía aérea.

En cuanto al tratamiento con broncodilatadores, no se recomienda su uso de forma sistemática, sin embargo, en estos dos casos, los lactantes presentaban un aumento en el trabajo respiratorio (en el primero de ellos con taquipnea y taquicardia), por lo que se consideró adecuado iniciar tratamiento con adrenalina desde el primer día de ingreso. En ambos niños se observó una mejoría clínica, que justificó la continuación del tratamiento, espaciando las pautas de administración. En el caso 1, se sustituyó adrenalina por salbutamol para continuar con este tratamiento después del alta. En el caso 2, se continuó con adrenalina durante todo el ingreso, no se consideró necesario prolongar el tratamiento broncodilatador debido a que la exploración era normal al alta. Hay estudios en los que se ha demostrado que la adrenalina puede ser algo superior al salbutamol en pacientes no ingresados (12, 13, 14, 15).

Respecto al tratamiento con corticoides, el paciente del caso 1 es tratado desde 5 días antes del ingreso hospitalario y hasta el 4º día del ingreso con prednisolona. Existe escasa evidencia de su uso, ya que no ha demostrado eficacia, en cualquier vía de administración, ni en la fase aguda de la enfermedad, ni para prevenir las sibilancias recurrentes posteriores (12, 13, 15).

El tratamiento antibiótico, a pesar de que su uso es común, es un tema controvertido. Teniendo en cuenta que la etiología de la enfermedad es mayoritariamente de origen viral, la prescripción antibiótica debe reservarse para aquéllos casos en los que exista coinfección bacteriana. Si nos referimos a nuestros casos en concreto, en el caso 1 el antibiótico fue prescrito el 8º día por sospecha de sobreinfección bacteriana, observándose una remisión de la fiebre. En el caso 2, la justificación de su uso podríamos encontrarla en que el lactante presenta signos clínicos de gravedad (rechazo del alimento, letargia, tiraje grave), aumento de la PCR y empeoramiento de la Rx de tórax (aunque la realización de la Rx de tórax no es útil para diferenciar una infección bacteriana de una vírica, grado C). A esto añadimos que el paciente iba a ingresar en neonatología para ventilación mecánica no invasiva, y en estos pacientes se encuentra un porcentaje importante de coinfección bacteriana pulmonar, con lo que se recomienda valorar su uso (categoría D). Respecto al antibiótico usado, cuando existe coinfección bacteriana, se debe tratar igual que sin la presencia de BA. En ninguno de los 2 pacientes se confirmó la presencia de una coinfección bacteriana.

Antes del alta definitiva es recomendable mantener una monitorización después de la retirada del oxígeno unas 8-12 h, (incluyendo un período de sueño), en el caso 2 se retiró la oxigenoterapia 72 horas antes del alta.



## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Callén Blecua M, Torregrosa Bertet MJ, Bamonde Rodríguez L y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Bronquiolitis Diagnóstico y Tratamiento en Atención Primaria. Protocolo del GVR (publicación PGVR-4). ). [Última actualización 23 de marzo de 2010]. Disponible en: [www.aepap.org/gvr/protocolos.htm](http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm)
2. Valverde Molina E. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Elsevier Doyma. 2011. 366-370
3. Pérez Rodríguez MJ, Otheo de Tejada Barasoain E, Ros Pérez P. Bronquiolitis en pediatría puesta al día. Inf Ter Sist Nac Salud 2010; 34:3-11.
4. Ucrós S, Caicedo A, Llano G. Guías de Pediatría Práctica basada en la evidencia. : Editorial Médica Panamericana; 2003. 115-126.
5. McConnochie KM. Bronchiolitis: What's in the name? Am J Dis Child. 1983; 137:11-3.
6. Callejón Callejón A, Oliva Hernández C, Callejón Callejón G, Marrero Pérez C y cols. Infección respiratoria por virus respiratorio sincitial. Bronquiolitis. BSCP Can Ped 2004; 28 (2 y 3): 249-262.
7. García-García ML, Calvo Rey C, Pozo Sánchez F, Vázquez Álvarez MC y cols. Infecciones por bocavirus humano en niños españoles: características clínicas y epidemiológicas de un virus respiratorio emergente. An Pediatr 2007; 67(3): 212-219.
8. El Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. Arch Dis Child 1999; 81(3): 231-234.
9. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: a meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 1166-1172.
10. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta-2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. Pediatrics 1997; 100: 233-239.
11. Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD001266.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. SIGN publication number 91. 2006, p. 1-41.
13. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics. 2006; 118:1774- 93.
14. New Zealand Guidelines Group. Wheeze and Chest Infection in Infants under 1 year. April 2005.
15. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants less than 1 year of age presenting with a first time episode. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2006 May. 13 p.
16. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. Chest 2003; 123: 481-487.

17. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002; 122: 2015-2020.
18. González de Dios J, Ochoa Sangrador C y Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo (Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación). Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (IV): tratamiento de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*.2010;72(4):285.e1–285.e42
19. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD006915. DOI: 10.1002/14651858.CD006915.pub2.
20. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM. N° 2007/05.
21. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children - a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11:39-45
22. Piedra PA, Stark AR. Bronchiolitis in infants and children: Treatment; outcome; and prevention. *UpToDate* 2012. [consultado 01/03/2012]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>

# Neumonía

Autores: Beatriz Proy Vega, Nieves Cano Cuenca, Ana Ramírez Córcoles, M<sup>a</sup> Carmen Rodríguez Samper, Beatriz Bonaga Serrano, Esther Domingo Chiva, Sergio Plata Paniagua

Revisor: Maria Rosa Garrigues Sebastiá

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## 1. INTRODUCCIÓN

La neumonía es una infección del parénquima pulmonar consecuencia de la proliferación de microorganismos a nivel alveolar y la respuesta contra ellos desencadenada por el hospedador.

Aunque el concepto es histológico y microbiológico, en la práctica clínica el diagnóstico descansa en la presentación clínica y en la demostración de un infiltrado radiológico. La etiología y el pronóstico son muy variables en función de la presencia de ciertos factores de riesgo, lugar de adquisición y de la propia infección.

Se clasifica en neumonías intrahospitalarias o nosocomiales (adquiridas tras más de 48 horas de ingreso en un hospital o residencia), y en neumonías adquiridas en la comunidad.

## 2. TIPOS DE NEUMONÍA Y TRATAMIENTO

### a) Neumonía adquirida en la comunidad

#### **Epidemiología:**

Actualmente la incidencia anual de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se encuentra entre el 5 y el 11% de la población adulta. Supone un 5-12% de las infecciones respiratorias para las que se prescriben antibióticos.

#### **Etiología:**

Los patógenos causantes de la neumonía son muy numerosos (tabla 1). El agente más frecuente y que provoca mayor mortalidad en la neumonía comunitaria es *Streptococcus pneumoniae*.

Tabla 1: Principales agentes etiológicos de la NAC:

- **Gérmenes habituales o principales**
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydia pneumoniae*
  - Virus respiratorios
  - *Chlamydia psittaci*
  - *Coxiella burnetii*
- **Gérmenes asociados a ciertas situaciones de riesgo**
  - *Streptococcus pneumoniae* resistentes
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Legionella pneumophila*
  - Bacilos Gram negativos entéricos o enterobacterias
  - Anaerobios
  - *Pseudomonas* y otros

**Factores de riesgo:**

Hay ciertos factores de riesgo como tabaquismo, alcoholismo, presencia de enfermedades crónicas como EPOC, insuficiencia cardíaca, hepatopatía, insuficiencia renal, diabetes, cierto grado de inmunodepresión, sospecha de aspiración, presentación inicial grave de la neumonía, tratamiento antibiótico previo, o cavitación en la radiografía que aumentan la probabilidad de otras etiologías.

**Manifestaciones clínicas:**

La sintomatología de la NAC es inespecífica y su diagnóstico se basa en un conjunto de signos y síntomas relacionados con la infección de vías respiratorias bajas y afectación del estado general, incluyendo fiebre (> 38°C), tos, expectoración, dolor torácico, disnea o taquipnea, y signos de ocupación del espacio alveolar.

**Diagnóstico:**

Ante un paciente con sospecha de NAC se debe valorar:

- ★ En la historia clínica: comorbilidad, alcoholismo, contacto con animales, viajes, historia reciente de consumo antibióticos, tratamiento crónico con corticoides e ingresos hospitalarios recientes.
- ★ Sintomatología, exploración física:
  - Fiebre (en el 80% de los pacientes, suele desaparecer en las primeras 72 horas si el tratamiento es eficaz).
  - Tos seca o productiva. Escalofríos.
  - Dolor torácico de tipo pleurítico.
  - Taquipnea (frecuencia respiratoria mayor 30/minuto).
  - Confusión mental.
  - Ruidos crepitantes y soplo tubárico tras auscultación pulmonar.

La realización de pruebas complementarias a nivel ambulatorio (radiología, análisis

sanguíneos y cultivos) dependerá de los factores de riesgo y de los hallazgos clínicos. La British Thoracic Society no recomienda realizar de forma rutinaria pruebas complementarias en pacientes adultos sanos de bajo riesgo con sospecha de NAC, incluyendo las pruebas radiológicas, a excepción de cuando haya sospechas diagnósticas o en pacientes con evolución clínica no satisfactoria.

Las principales pruebas complementarias a realizar, de ser necesario, en un paciente con sospecha clínica de neumonía son:

- \* Hematimetría y bioquímica sanguínea. Puede objetivarse:
  - Leucocitosis.
  - Hiponatremia.
  - Elevación de urea sanguínea
- \* Radiología.
- \* Cultivo de esputo y Gram. Su valor es limitado por la baja rentabilidad (baja sensibilidad y especificidad). Sí estaría indicado solicitarlo cuando no haya respuesta al tratamiento empírico inicial.
- \* Los hemocultivos tienen una baja rentabilidad (son positivos en menos del 20% de los pacientes con neumonía) y están indicados únicamente en pacientes que precisan ingreso hospitalario.
- \* Test de detección de legionella y neumococo en orina.

### Valoración pronóstica:

Una vez establecido el diagnóstico de un paciente con NAC debemos realizar una valoración pronóstica que permita decidir el lugar de tratamiento (ambulatorio u hospital).

Existen diferentes escalas propuestas por la British Thoracic Society (BTS) (CURB-65 y CRB-65) para valorar el pronóstico de un paciente con NAC.

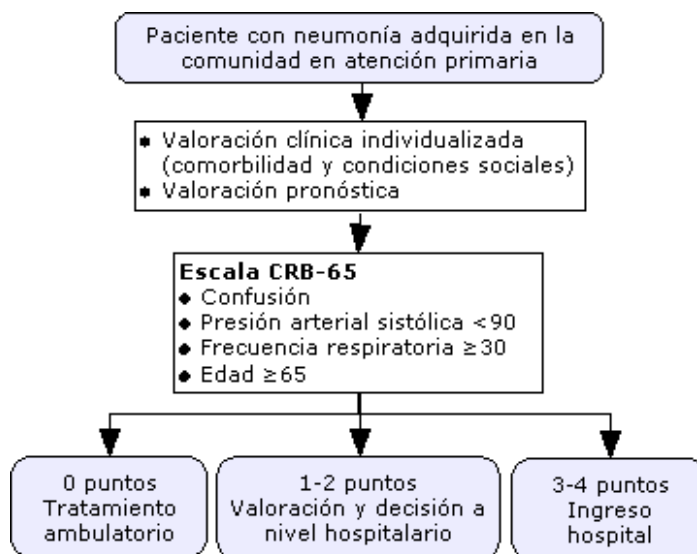


Figura I: Algoritmo de manejo de la escala CRB-65

Otra escala de valoración es la Pneumonia Severity Index (PSI) propuesta por la Sociedad Americana de Tórax, que evalúa la probabilidad de mortalidad a los 30 días en función de la edad, sexo, comorbilidades, signos vitales y alteraciones analíticas y radiológicas.

Clasifica a los pacientes en cinco grupos de riesgo; las clases I-III de riesgo bajo, clase IV de riesgo intermedio, y la clase V de riesgo elevado. Se requiere tratamiento ambulatorio en las clases I-III e ingreso hospitalario en las clases IV-V.

#### Tratamiento:

La decisión del tipo de tratamiento antibiótico depende de la gravedad de la NAC y de los factores de riesgo del paciente.

#### Tratamiento empírico recomendado según factores de riesgo:

| Tratamiento ambulatorio                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tratamiento ingresado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.Sin factor de riesgo                                                                                                                                                                                                                              | 2.Con factor de riesgo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3.Unidad de hospitalización                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4.UCI                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Betalactámico</b><br>(amoxicilina 1g/8h)<br><b>ó</b><br><b>Fluoroquinolona</b><br>- Levofloxacin oral,<br>500 mg/24h<br>- Moxifloxacin oral,<br>400 mg/24h<br><br><u>Joven, sospecha de atípicos:</u><br><b>macrólido o fluoroquinolona oral</b> | <b>Betalactámico oral</b><br>(amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8h)<br><b>± Macrólido oral</b><br>- Eritromicina 500-1000mg/ 6-12h<br>- Claritromicina 500 mg/12h o 1000 mg/24h<br>- Azitromicina 500 mg/12 durante 3-5 días<br><b>ó</b><br><b>Fluoroquinolona oral en monoterapia</b><br>- Levofloxacin 500 mg/24h<br>- Moxifloxacin 400 mg/24h | <b>Betalactámico IV</b><br>(cefalosporina de 3ª generación o amoxicilina-clavulánico (1-2 g/8h) )<br><b>+ Macrólido oral o IV</b><br>-Eritromicina 500-1000mg/ 6-12h<br>-Claritromicina 500mg/12h o 1000 mg/24h<br>- Azitromicina 500 mg/12 durante 3-5 días)<br><b>ó</b><br><b>Fluoroquinolona oral o IV em monoterapia</b><br>-Levofloxacin 500 mg/24h<br>-Moxifloxacin 400 mg/24h | <b>Betalactámico IV</b><br>(cefalosporina de 3ª ó 4ª generación ó carbapenems:<br>- Imipenem 500-1000 mg /6-8h IV<br>- Meropenem, 500-1000 mg/ 6-8h IV)<br><b>+ Macrólido IV</b><br><b>ó</b><br><b>+ Fluoroquinolona IV</b><br>- Levofloxacin 500 mg /12h |

Tratamiento dirigido en función del tipo de germen:

| Germen                                                        | Primera elección                                                                | 1. Alternativas                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>S. pneumoniae</i> sensible a penicilina</b>             | Penicilina o amoxicilina                                                        | Cefalosporinas<br>Clindamicina<br>Macrólidos<br>Fluoroquinolonas                                                |
| <b><i>S. pneumoniae</i> moderada resistencia a penicilina</b> | Cefalosporinas 3ª generación<br>Amoxicilina<br>Fluoroquinolonas                 | Clindamicina<br>Carbapenems                                                                                     |
| <b><i>S. pneumoniae</i> alta resistencia a penicilina</b>     | Vancomicina<br>Fluoroquinolonas                                                 | Según antibiograma                                                                                              |
| <b><i>H. influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i></b>            | Cefalosporinas 2ª ó 3ª generación, Amoxicilina-clavulánico,<br>Fluoroquinolonas | Azitromicina<br>TMP-SMX<br>Doxiciclina                                                                          |
| <b><i>S. aureus</i> sensible a meticilina</b>                 | Cloxacilina ± gentamicina ± rifampicina                                         | Vancomicina<br>Teicoplanina<br>Cefalosporinas 1ª y 2ª generación<br>TMP-SMX<br>Fluoroquinolonas<br>Clindamicina |
| <b>Anaerobios</b>                                             | Clindamicina,<br>Amoxicilina-clavulánico                                        | Penicilina + metronidazol<br>Amoxicilina y otros                                                                |
| <b>1. BGN entéricos</b>                                       | Cefalosporinas de 3ª generación ± gentamicina<br>Carbapenems                    | Betalactámico/inhibidor betalactamasas,<br>Aztreonam,<br>Fluoroquinolonas                                       |
| <b>1. <i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i></b>          | Amikacina o ciprofloxacino + ceftazidima,<br>Cefepima o carbapenems             | Penicilinas antipseudomonas<br>Aztreonam + ciprofloxacino o gentamicina                                         |
| <b><i>L. pneumophila</i></b>                                  | Macrólidos ± rifampicina<br>Fluoroquinolonas                                    | Doxiciclina ± rifampicina                                                                                       |
| <b><i>C. pneumoniae</i> y <i>M. pneumoniae</i></b>            | Doxiciclina<br>Macrólidos<br>Fluoroquinolonas                                   |                                                                                                                 |
| <b><i>C. psittaci</i> y <i>C. burnetii</i></b>                | Doxiciclina                                                                     | Macrólidos                                                                                                      |

**TMP-SMX:** Trimetoprima-sulfametoxazol.

En la mayoría de los casos la duración del tratamiento antibiótico de la NAC es de 7 a 10 días.

**Prevención: Vacuna antigripal:** En mayores de 65 años, personas institucionalizadas, enfermedades crónicas cardiorrespiratorias, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, diabetes, inmunodepresión y otras enfermedades crónicas.

## **b) Neumonía nosocomial**

### **Introducción:**

Proceso inflamatorio infeccioso de origen pulmonar que se desarrolla tras más de 48 h de haber ingresado en el hospital. Es la principal complicación infecciosa que se diagnostica en los pacientes ventilados (NAVIM), principalmente en ingresados en los servicios de medicina intensiva (UCI).

### **Epidemiología:**

La neumonía nosocomial (NN) se considera la segunda causa de las infecciones adquiridas en el hospital.

El riesgo de adquirir una neumonía en los pacientes intubados se incrementa entre 6 y 21 veces respecto a los no intubados.

Por lo tanto, la NN, así como NAVIM constituyen un problema de gran magnitud tanto por su elevada morbi y mortalidad como por el elevado gasto de recursos inherentes a las mismas.

### **Etiología:**

Existe una amplia gama de microorganismos implicados, donde los agentes responsables más frecuentemente aislados son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

|                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neumonía precoz, en los primeros 4-7 días de estancia en el hospital, en pacientes sin empleo previo de antibióticos y sin enfermedades de base crónicas                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i> sensibles a meticilina,</li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i>,</li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• Enterobacterias (<i>E.Coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i>, <i>Serratia</i>)</li> </ul> |
| Neumonía tardía, se desarrollan en pacientes ingresados previamente en el hospital, que han recibido diferentes antibióticos para tratamiento o profilaxis, y que son portadores de enfermedades crónicas | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>,</li> <li>• <i>Acinetobacter baumannii</i>,</li> <li>• <i>S. aureus</i>, muchas veces <i>meticilina resistente (SARM)</i>.</li> </ul>                                                                                 |

### **Patogenia:**

La patogénesis es multifactorial, aunque el mecanismo más frecuente consiste en la aspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe o el tracto gastrointestinal superior. La combinación de una función inmune deprimida, la supresión de la deglución y del reflejo tusígeno, disminución del aclaramiento mucociliar del tracto respiratorio, la presencia de comorbilidades y desnutrición, hacen que la aspiración sea un factor contribuyente significativo para la NN.

### **Factores de riesgo:**

Se han descrito situaciones clínicas que facilitan la aspiración silente de secreciones y aumentan la cantidad y patogenicidad de los microorganismos inoculados. Suele



relacionarse con alteraciones de los mecanismos defensivos del huésped (intrínsecas) y/o con manipulaciones diagnóstico-terapéuticas extrínsecas.

| Factores extrínsecos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Factores intrínsecos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Traqueostomía</li> <li><input type="checkbox"/> Sondas nasogástricas</li> <li><input type="checkbox"/> Necesidad de reintubación</li> <li><input type="checkbox"/> Duración de la intubación endotraqueal</li> <li><input type="checkbox"/> Cambios de los circuitos del respirador en intervalos &lt; 48 horas</li> <li><input type="checkbox"/> Aerosoles</li> <li><input type="checkbox"/> Hospitalización prolongada</li> <li><input type="checkbox"/> Antibioterapia prolongada/inadecuada</li> <li><input type="checkbox"/> Tratamientos del paciente (antisecretores, corticoides, sedantes del SNC, citotóxicos)</li> <li><input type="checkbox"/> Nutrición enteral</li> <li><input type="checkbox"/> Cirugía toracoabdominal complicada</li> <li><input type="checkbox"/> Posición en decúbito supino</li> <li><input type="checkbox"/> Transfusión de &gt;4 U de hemoderivados</li> <li><input type="checkbox"/> Mal control de la infección               <ul style="list-style-type: none"> <li>– No lavarse las manos</li> <li>– No cambiarse los guantes</li> <li>– No aislar correctamente a los pacientes</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> EPOC</li> <li><input type="checkbox"/> Otras enfermedades pulmonares</li> <li><input type="checkbox"/> Enfermedades del SNC</li> <li><input type="checkbox"/> Enfermedades neuromusculares</li> <li><input type="checkbox"/> <i>Diabetes mellitus</i></li> <li><input type="checkbox"/> Insuficiencia renal/diálisis</li> <li><input type="checkbox"/> Tabaco y alcohol</li> <li><input type="checkbox"/> Alteración del nivel de conciencia</li> <li><input type="checkbox"/> Coma</li> <li><input type="checkbox"/> Sinusitis</li> <li><input type="checkbox"/> Traumatismos craneoencefálicos</li> <li><input type="checkbox"/> Malnutrición (albúmina sérica &lt;2,2 g/dl)</li> <li><input type="checkbox"/> Colonización anormal orofaríngea</li> <li><input type="checkbox"/> Colonización gástrica</li> <li><input type="checkbox"/> Inmunodepresión</li> </ul> |

### Diagnóstico:

Diagnóstico clínico- radiológico: Se basa en la combinación de un infiltrado radiológico de nueva aparición junto a secreciones purulentas (excepto en neutropénicos) y alguno de los siguientes criterios:

- Fiebre
- Hipoxemia
- Leucocitosis (>12.000/μl) o leucopenia (<4.000/μl).

Diagnóstico microbiológico:

- Análisis cualitativo y cuantitativo de las secreciones respiratorias obtenidas mediante técnicas broncoscópicas o dirigidas, no broncoscópicas o ciegas.
- Toma de aspirados traqueales.
- Hemocultivos.

Biomarcadores: Procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y el sTREM-1.

### Tratamiento:

1. Antibioterapia empírica de amplio espectro y posterior optimización (**desescalamiento**) según aislamientos y antibiograma.
2. No demorar inicio tratamiento antibiótico a más de 6 horas tras la sospecha de NN.
3. Siempre valoración respuesta tratamiento antibiótico a las 48-72 horas de iniciado.

- 4. NN por gérmenes multiresistentes** (*Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp*): **terapia combinada**. Resto de gérmenes: monoterapia.

#### Grupos de riesgo en pacientes con NN

*The American Thoracic Society* publicó unas guías para el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con NAVM, en las que se considera que los dos principales factores que determinan el tipo de antibióticos que se suministrará son el tiempo que lleva el paciente ingresado en el hospital y la presencia de factores de riesgo para infección por microorganismos potencialmente multiresistentes (MMR). Así, se pueden diferenciar 4 grupos:

#### **WWGrupo I**

Menos de 5-7 días de estancia hospitalaria y no utilización previa de antibióticos ni enfermedades crónicas\*.

#### **Grupo II**

Menos de 5-7 días de estancia hospitalaria y utilización previa de antibióticos en los 15 días anteriores y/o enfermedades crónicas\*.

#### **Grupo III**

Más de 5-7 días de estancia hospitalaria y no utilización previa de antibióticos ni enfermedades crónicas\*.

#### **Grupo IV**

Más de 5-7 días de estancia hospitalaria y utilización previa de antibióticos en los 15 días anteriores y/o enfermedades crónicas\*.

\* Enfermedades crónicas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, cirrosis hepática, diabetes mellitus, utilización mantenida de corticoides.

#### Tratamiento empírico NN Y NAVM

En pacientes con inicio temprano y sin factores de riesgo para microorganismos potencialmente multiresistentes (MMR) se deben cubrir patógenos que son generalmente de origen comunitario y con baja probabilidad de multiresistencias. Por el contrario, los pacientes con NAV de origen tardío o con presencia de factores de riesgo para MMR deben recibir tratamiento empírico inicial de amplio espectro, y en combinación, para garantizar la cobertura de la mayoría de microorganismos causales en este grupo de enfermos.

#### Tratamiento dirigido NN y NAVM

Es importante estructurar una adecuada política antibiótica:

1. Utilizar antibióticos de espectro más reducido y más seguros en su acción frente al patógeno identificado.
2. Si se ha iniciado terapia empírica con otros antibióticos de mayor espectro, ajustar según resultado del antibiograma, cambiando al nivel inferior si es posible.
3. Mantener el tratamiento, como mínimo 3-5 días, antes de plantear cualquier cambio,

incluso si la evolución no es favorable.

### **c) Neumonía en poblaciones especiales**

- i. Neumonía adquirida en la comunidad en pediatría
- ii. Neumonía en el paciente inmunodeprimido
- iii. Neumonía en el paciente geriátrico

#### **i. Neumonía adquirida en la comunidad en pediatría**

Epidemiología:

La neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo. Se producen, aproximadamente, 1,4 millones de muertes al año de niños menores de 5 años, lo que supone el 18% de todas las defunciones en este grupo de edad. La prevalencia de esta patología es mayor en África Subsahariana y Asia Meridional.

La mortalidad de la neumonía asociada a la comunidad (NAC), aunque es baja en países desarrollados, se asocia a una elevada morbilidad precisando hospitalización el 14% de los niños afectados.

**Clasificación:**

Las neumonías se clasifican en tres grandes grupos:

**1-Neumonía típica:** producida por bacterias.

**2-Neumonía atípica:** producida por bacterias atípicas o virus.

**3.-Neumonía no clasificable:** casos que no cumplen criterios que permitan incluirlos en ninguno de los dos primeros grupos.

Tabla 1. Características clínicas de neumonía típica y atípica.

| NEUMONÍA TÍPICA                                                                                             | NEUMONÍA ATÍPICA                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Fiebre alta (comienzo súbito)                                                                               | Fiebre moderada                                           |
| Tos productiva. Expectoración purulenta                                                                     | Tos irritativa                                            |
| Dolor torácico de características pleuríticas                                                               | Manifestaciones extrapulmonares                           |
| Auscultación focal. En ocasiones sopro tubárico                                                             | Auscultación generalizada de características bronquiales. |
| Adultos y niños mayores. Complicación de infección respiratoria viral previa en lactantes y niños pequeños. |                                                           |

**Etiología:**

En la edad pediátrica, la etiología de la NAC es habitualmente infecciosa de tipo vírico o bacteriano mientras que la neumonía producida por hongos, parásitos, etc, tiene baja incidencia.

Los agentes virales son la causa más frecuente de neumonías en pacientes menores de 3 años. En cuanto a agentes bacterianos, el neumococo es la primera causa de neumonía bacteriana en la infancia así como de neumonías severas que precisan ingreso. En un 10-34% existe una coinfección por más de un microorganismo.

Tabla 2. Etiología de la neumonía según diferentes grupos de edad.

| < 3 semanas                                                                              | 3 meses – 4 años                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>S. agalactiae</i><br><i>L. monocytogenes</i><br>Enterobacterias G+<br>CMV             | Virus respiratorios<br><i>S. pneumoniae</i><br>Gérmenes menos frecuentes: <i>S. pyogenes</i> ,<br><i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. tuberculosis</i> |
| 3 semanas- 3 meses                                                                       | 5 años- 15 años                                                                                                                                                                           |
| <i>C. trachomatis</i><br>Virus respiratorios<br><i>S. pneumoniae</i><br><i>S. aureus</i> | <i>M. pneumoniae</i><br><i>S. pneumoniae</i><br><i>C. pneumoniae</i><br><i>M. tuberculosis</i>                                                                                            |

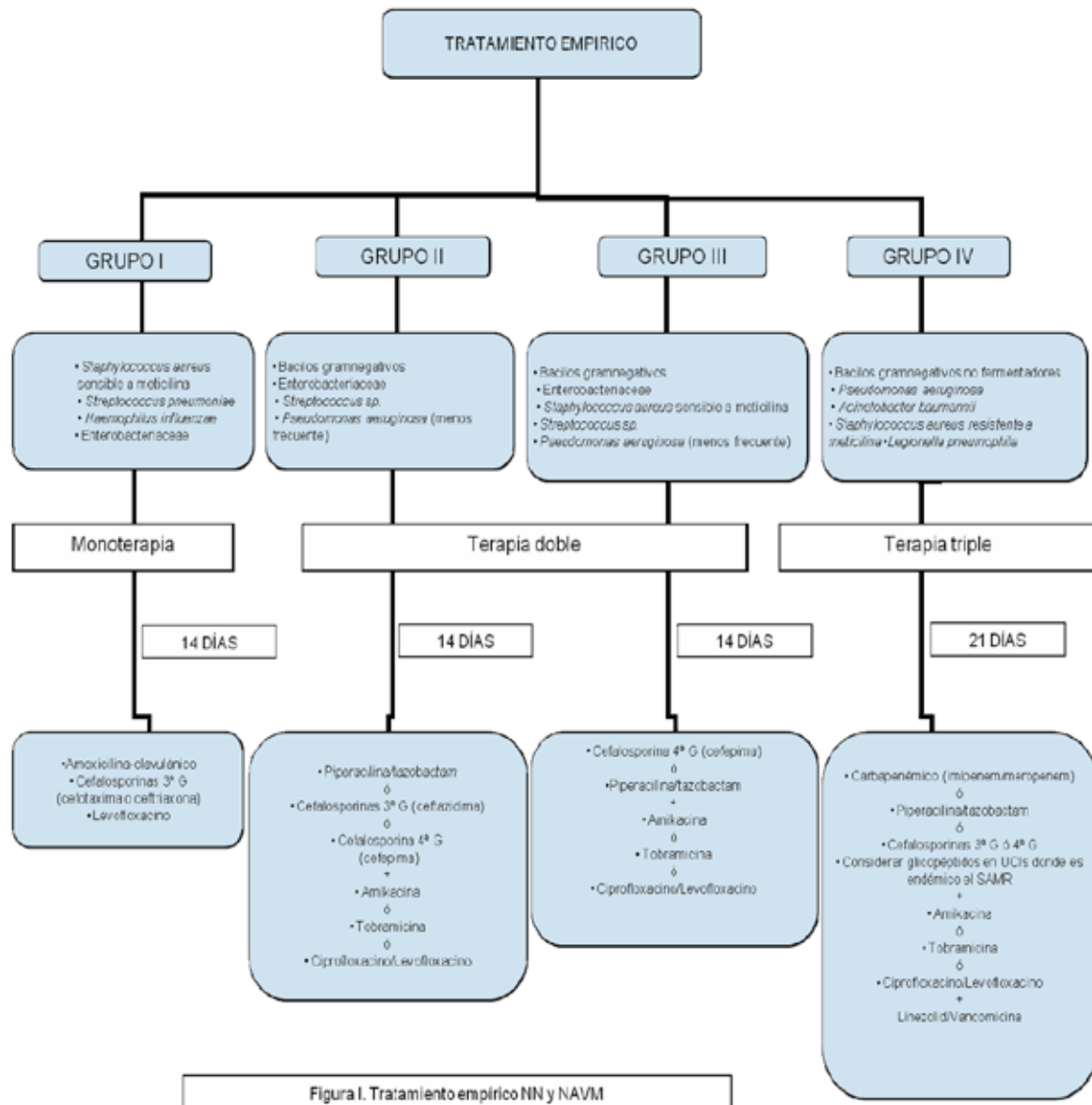
#### A-Virus

Predominan en menores de 3 años, habitualmente durante el invierno, y son excepcionales o están ausentes como causa de neumonía en mayores de 8 años. El más frecuente es el Virus respiratorio sincitial (VRS) siendo la primera causa respiratoria de hospitalización en lactantes y niños pequeños.

#### B-Bacterias

Las más frecuentes son:

- ★ *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo): es la causa más frecuente de neumonía bacteriana en niños entre 1 mes y seis años. Predomina en meses de invierno. La principal fuente de contagio es el portador sano. Una característica de la neumonía neumocócica es que puede manifestarse como fiebre sin foco (neumonía silente).
- ★ *Mycoplasma pneumoniae*: agente bacteriano más frecuente en niños en edad escolar (sobre todo niños mayores de 6 años). Predomina en meses cálidos. La sintomatología es en general más leve, con fiebre más baja y mejor estado general aunque puede causar síntomas extrapulmonares leves o graves (eritema nodoso, eritema multiforme, encefalitis...).
- ★ *Haemophilus influenzae* de tipo b: es la segunda causa más común de neumonía bacteriana
- ★ *Pneumocystis jiroveci*: es una causa de neumonía importante en niños menores de 6 años con inmunodepresión por VIH, responsable de al menos uno de cada cuatro fallecimientos de lactantes con VIH.
- ★ *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente: suele causar neumonía en niños, y en pacientes inmunocomprometidos. También suele desarrollarse tras infección por virus influenzae,



preferentemente en adolescentes. Cada vez es más prevalente este tipo de infección.

### C-Infecciones mixtas

La combinación más frecuente ha sido VRS con neumococo. La varicela predispone a la infección por estreptococo y estafilococo dando lugar a neumopatías graves, aunque no es frecuente en niños inmunocompetentes.

### Patogenia:

El tracto respiratorio inferior (desde el área subglótica hasta el parénquima pulmonar) es, en condiciones normales, estéril. Si diversos gérmenes patógenos vencen las barreras de defensa del organismo (aparato mucociliar; barreras mecánicas como la tos; factores locales e inmunes: macrófagos alveolares, complemento, inmunidad humoral (IG A) e inmunidad celular) pueden, colonizar el parénquima pulmonar y llegar a causar una

infección a nivel de tracto respiratorio inferior.

Existen tres mecanismos a través de los cuales el agente patógeno puede llegar al parénquima pulmonar:

**1-Por inhalación de las gotas de flugge:** es el más frecuente.

**2-Colonización:** normalmente en condiciones de inmunosupresión temporal del paciente, como puede ser una infección vírica previa.

**3-Vía hematógena:** mecanismo menos frecuente. Llegada de microorganismo por la sangre al tejido pulmonar desde un foco infeccioso lejano.

### **Diagnóstico:**

Establecer el diagnóstico etiológico y realizar un tratamiento antibiótico adecuado resulta en muchas ocasiones una tarea complicada. Para realizar el diagnóstico nos basaremos en la agrupación de criterios clínicos, radiológicos y epidemiológicos.

#### **\* Estudios analíticos:**

La clínica y los reactantes de fase aguda son muy inespecíficos a la hora de diferenciar las distintas etiologías.

#### **\* Estudios de imagen:** El diagnóstico de la NAC es fundamentalmente clínico, aunque para la confirmación se requiere una RX de tórax.

☐ Radiografía de tórax: es la exploración principal. Se describen clásicamente dos patrones radiológicos característicos de neumonía:

- Patrón alveolar: consolidación lobar o segmentaria y broncograma aéreo. Sugestivo de etiología bacteriana aunque no específico
- Patrón intersticial: Aumento de la trama broncovascular, engrosamiento peribronquial e hiperaereación. Es sugestivo de neumonía atípica.

#### **\* Estudios Microbiológicos:** Permiten establecer el diagnóstico etiológico de la NAC. El diagnóstico etiológico sólo se consigue si se aísla el germen en un líquido o tejido estéril: sangre, líquido pleural, tejido pulmonar.

- Frotis nasofaríngeo
- Cultivo de esputo
- Hemocultivo, detección de antígenos bacterianos
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
- Serología y otras técnicas.

### Criterios de ingreso hospitalario

| Factores asociados                                                                                                                                                                                             | Clínica                                                                                                                                                                                                       | Radiología                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de base</li> <li>- Problemática social</li> <li>- Estudio</li> <li>- Fracaso del tratamiento</li> <li>- Dificultad en la alimentación, vómitos.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 6 meses</li> <li>- Dificultad respiratoria marcada</li> <li>- Necesidad de O<sub>2</sub>. Saturación O<sub>2</sub>&lt;92%</li> <li>- Aspecto séptico</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Afectación multifocal</li> <li>- Derrame pleural</li> <li>- Patrón intersticial importante</li> </ul> |

### Complicaciones de la neumonía bacteriana

|                     |                                                                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pleurales</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Derrame paraneumónico</li> <li>Empiema</li> </ul>                                                     |
| <b>Pulmonares</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Neumonía necrotizante o excavada</li> <li>Abceso pulmonar</li> <li>Fístula broncopleurales</li> </ul> |
| <b>Pericárdicas</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pericarditis purulenta</li> </ul>                                                                     |

### Tratamiento:

- Tratamiento sintomático de la fiebre y del dolor
- Ofrecer líquidos y no forzar alimentación sólida
- Precauciones para evitar la transmisión
- No se recomiendan antitusígenos de forma rutinaria
- No se recomiendan mucolíticos ni expectorantes
- No se recomiendan maniobras de fisioterapia respiratoria
- Comprobar si los padres entienden las pautas del tratamiento y explicarles signos de alarma de mala evolución y la actuación a seguir
- Control clínico a las 48 horas para valorar evolución

El tratamiento inicial debe de ser empírico, en función de la etiología más probable, que se establece en función de la edad, clínica, patrón radiológico y resistencias.

**NAC típica:** fundamentalmente dirigido frente a neumococo. El tratamiento de elección en pacientes que no precisen ingreso será amoxicilina oral 80 mg/kg/día.

**NAC atípica:** el tratamiento de elección a partir de los 4-5 años es claritromicina o azitromicina. Por debajo de esta edad, solo si la NAC es moderada o grave, el niño tiene menos de 6 meses, o existe sospecha de infección por *C. trachomatis*, se recomienda un macrólido oral o iv.

**NAC no clasificable:** en niños menores o igual a 3 años es semejante a la NAC típica y en mayores de 3 años, se instaurará tratamiento con macrólidos, valorándose el cambio a betalactámico si no se objetiva mejoría. Si precisa ingreso, asociaremos un antibiótico

betalactámico iv y un macrólido oral si hay fuerte compromiso respiratorio.

Duración de la antibioterapia:

1. Neumonías no complicadas: 7 días.
2. En las formas graves la evolución típica marcará la pauta. Por lo general se mantendrá la antibioterapia vía iv 3 días después de que se haya producido la mejoría clínica.
3. El tratamiento se prolongará en función de la respuesta y de la presencia de complicaciones.
4. Según la etiología:

| Microorganismo               | Tratamiento                                                               | Duración                                                                          |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Chlamydia Trachomatis</i> | Eritromicina 50 mg/kg/día                                                 | 15-21 días                                                                        |
| <i>S. agalactiae</i>         | Ampicilina 200 mg/kg/día                                                  | 10-14 días                                                                        |
| <i>S. aureus</i>             | Cloxacilina 50-100 mg/kg/día                                              | 28-46 días (Los primeros 21 días vía iv, si buena evolución, 21-28 días vía oral) |
| <i>S. pneumoniae</i>         | Ampicilina 200 mg/kg/día. Si grave ó resistente, cefotaxima 300 mg/kg/día | 7-10 días                                                                         |
| <i>H. influenzae</i>         | Amoxicilina/clavulánico 100 mg/kg/día                                     | 7-10 días                                                                         |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Eritromicina 50 mg/kg/día                                                 | 14-21 días                                                                        |

**1. Profilaxis:**

Las buenas prácticas de higiene pueden prevenir las infecciones respiratorias: lavarse las manos con frecuencia, limpiar las superficies que se tocan con frecuencia, toser o estornudar cubriéndose la boca con un pañuelo de papel, etc. Además, se puede reducir el riesgo de contraer neumonía limitando la exposición al humo de cigarrillo y al tratar y prevenir enfermedades como la diabetes y el VIH/SIDA. Desde lo educacional y político, la reducción de la contaminación del medio ambiente y medidas de saneamiento general son fundamentales.

Por otra parte, la neumonía se puede prevenir con vacunas. Son varias las que pueden prevenirla:

La vacuna no conjugada del neumococo está constituida por 23 serotipos distintos de polisacáridos capsulares. Es eficaz frente al 85-90% de los casos de enfermedad invasora de *S. pneumoniae* en niños mayores de 2 años. Induce respuesta inmunitaria T independiente, por lo que su protección es poco duradera. Su indicación se establece en niños con factores de riesgo de enfermedad neumocócica mayores de dos años.

Las vacunas neumocócicas conjugadas polivalentes son inmunógenas en niños menores de 2 años. En la actualidad se ha comercializado una vacuna con 13 serotipos vacunales que incluyen serotipos implicados no sólo en meningitis y bacteriemia sino



también en la patogenia de la neumonía.

### **ii. Neumonía en el paciente inmunodeprimido**

#### **Introducción:**

El paciente inmunodeprimido tiene una susceptibilidad aumentada a sufrir infecciones. Desarrolla con frecuencia, una serie de alteraciones que conducen a la aparición de complicaciones pulmonares, en su mayoría de etiología infecciosa. La neumonía es la infección más importante debido a que tiene una elevada morbilidad y mortalidad.

Inicialmente el cuadro clínico es muy inespecífico, combinando la aparición de fiebre, tos, disnea, insuficiencia respiratoria y alteraciones radiológicas. En dos tercios de los casos el origen es infeccioso, siendo complicado establecer un diagnóstico etiológico. La existencia de una infección pulmonar en estos pacientes obliga a la hospitalización de los mismos para su estudio y tratamiento.

Existen muchas situaciones y enfermedades que llevan a un paciente a sufrir un estado de inmunodepresión, entre ellas, las más habituales son: los pacientes receptores de Trasplante de Órgano Sólido (TOS), con infección por Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH), pacientes neutropénicos (PN), en tratamiento con inmunosupresores, corticoides, quimioterapia, aplasia medular y presencia de enfermedades mieloproliferativas.

El diagnóstico microbiológico en estos pacientes es de gran relevancia por la necesidad de instaurar un tratamiento antimicrobiano adecuado.

En este capítulo nos centraremos en comentar los aspectos más relevantes de los tres grupos mayoritarios, TOS, VIH y PN:

#### **➔ Receptores de trasplante de órgano sólido:**

En este grupo de pacientes, la incidencia de neumonía varía en función del injerto, siendo del 50% en pacientes receptores de pulmón y pulmón-corazón, 14-38% en trasplante cardíaco, 5-10% en trasplante hepático e inferior al 10% en trasplante renal. El 95% de estas neumonías ocurren en los primeros meses post-trasplante. En los primeros 30 días, el riesgo de contraer neumonía es similar a pacientes inmunocompetentes ingresados en las unidades de cuidados intensivos: antibioterapia previa, aspiración de secreciones faríngeas y gástricas, intubación prolongada, etc. A partir del segundo mes hay un predominio del déficit de la inmunidad celular debido a la acción de los inmunosupresores. Los fármacos que se relacionan mayoritariamente con neumonía son los esteroides y la gammaglobulina antilinfocítica.

Con frecuencia la etiología de la neumonía son infecciones oportunistas y/o

polimicrobianas.

| Tiempo post-Trasplante | Tipo de neumonía                                                   | Agentes causales frecuentes                                                                                                        |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1º mes                 | Nosocomial (predomina la neumonía asociada a ventilación mecánica) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Acinetobacter baumannii</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| 2º-4º mes              | Neumonía por infecciones oportunistas (CMV)                        | <i>Aspergillus</i><br><i>Pneumocystis jirovecii</i><br>(infrecuente por profilaxis con cotrimoxazol)                               |
| 4º-6º mes              | Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)                           | Ver NAC                                                                                                                            |

#### → Paciente con infección VIH:

La neumonía es una de las principales complicaciones del SIDA. La incidencia en estos pacientes a pesar del TARGA y la profilaxis antimicrobiana es 6 veces mayor que la población general.

El principal factor de riesgo es el grado de inmunodepresión. En pacientes con mas de 500 CD4+/ $\mu$ l la incidencia es menor que en pacientes con menos de 200 CD4+/ $\mu$ l (2,3 episodios por 100 personas al año frente a 10,8 episodios).

La neumonía es más prevalente en la población VIH con <200 CD4+/ $\mu$ l, sin embargo, la infección por *P. jirovecii* es rara con recuentos superiores a esta cifra y profilaxis con clotrimoxazol. Otro factor de riesgo es el uso de drogas por vía parenteral, el tabaquismo o el haber padecido neumonía previamente.

Como causa principal, cabe destacar al neumococo como agente causal mayoritario independientemente de la situación inmunológica del paciente. También habría que destacar como agentes etiológicos a *P. aeruginosa*, *H. influenzae* y *S. aureus*. *Pseudomonas* suele adquirirse en la comunidad en pacientes con CD4+ <200 cels. Otros agentes causales menos comunes serían *Nocardia* sp. y bacterias atípicas. El segundo grupo etiológico es la tuberculosis y por último y menos frecuente *P. jirovecii*, que solo coloniza a pacientes con mal control que no reciben profilaxis con clotrimoxazol.

#### → Paciente neutropénico:

En el paciente neutropénicos la incidencia es menor que en otros grupos, pero cuando aparece, el pronóstico es incierto. Éste vendrá determinado según el grado de neutropenia del paciente (siendo el riesgo máximo para los pacientes que tienen <100 neutrófilos / $\mu$ l) y la duración de la neutropenia. El riesgo se aumenta por la alteración de la flora normal, la mucositis y el riesgo de aspiración por hiperémesis.

Los agentes causales más habituales son los bacilos gram negativos, en su mayoría de origen nosocomial como *P. aeruginosa*. En las dos ultimas décadas han aumentado las neumonías por cocos gram+ (*S. aureus* y *S. viridans*) debido a que se realizaba profilaxis para gram negativos. Los hongos (*Aspergillus* spp. y *Fusarium*) causan neumonías en pacientes con neutropenia prolongada. Las neumonías por *Candida* sp. y *Cryptococcus* son infrecuentes.

### Manifestaciones clínicas:

La clínica particular de la neumonía en un paciente gravemente inmunodeprimido puede presentarse como una sepsis grave sin apenas síntomas respiratorios o fiebre. Las neumonías por *Pneumocystis* y CMV tienen una presentación similar y normalmente subaguda, y presentan como síntoma particular disnea progresiva y febrícula.

La aspergilosis pulmonar puede presentarse como tos seca y disnea progresiva, dolor pleurítico y fiebre.

### Tratamiento:

Dada la variedad de agentes etiológicos, el tratamiento debe seleccionarse en función de los hallazgos microbiológicos siempre que sea posible. En cualquier caso, si esto no es posible debe realizarse un tratamiento empírico basado en los antecedentes del paciente, la clínica y los datos radiológicos. Éste debe iniciarse de forma inmediata si hay signos de gravedad clínica o sospecha de etiología bacteriana.

En pacientes trasplantados se tendrán en cuenta las posibles interacciones con los fármacos de base y la mayor incidencia de insuficiencia renal o hepática que podrán influir en la dosificación de los antimicrobianos. Los pacientes VIH suelen tener una evolución rápida, debe iniciarse el tratamiento empírico inmediatamente ante sospecha de neumonía aguda. Si la neumonía es por *Pneumocystis*, la administración de antibióticos junto con el TARGA y esteroides, si están indicados, mejora el pronóstico.

Si en el paciente neutropénico se sospecha infección pulmonar, se debe iniciar tratamiento empírico antibiótico precoz para gram positivos y gram negativos, incluyendo *Pseudomonas*. El tratamiento antifúngico empírico está justificado en casos de neumonía grave, ausencia de respuesta al tratamiento antimicrobiano en 72h o imágenes sugestivas de aspergilosis. Si existe sospecha de gripe debe instaurarse tratamiento con oseltamivir.

| 1. Paciente Trasplantado                                                 |                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Neumonía probablemente bacteriana                                        |                                                                                |
| Precoz                                                                   | Imipenem (500 mg/6h IV), meropenem (1g/8h IV)                                  |
| Tardía                                                                   | Ceftriaxona (1-2 g/24h IV) ó Amoxicilina-clavulánico (1000/200 mg /8h VO ó IV) |
| Sin criterios de ingreso                                                 | Levofloxacino (750 mg/24h VO)                                                  |
| 2. Neumonía nosocomial                                                   | Tratamiento según epidemiología local                                          |
| En todas:                                                                |                                                                                |
| Sin antigenuria para <i>Legionella</i> disponible y/o presentación grave | Levofloxacino 750 mg/24h VO o IV en casos graves                               |

|                                                                                                      |                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Si sospecha de <i>Pneumocystis</i> sin profilaxis con cotrimoxazol                                   | Clotrimoxazol (100/20 mg/kg/día)                                                                                                                           |
| Si es sugestiva de aspergilosis pulmonar                                                             | Voriconazol (6mg/kg/12h 1er día, seguidos de 4 mg/kg/12h IV)                                                                                               |
| Si viremia por CMV o retinitis                                                                       | Ganciclovir (5 mg/kg/12h IV)                                                                                                                               |
| <b>Paciente con infección VIH</b>                                                                    |                                                                                                                                                            |
| Neumonía sugestiva de etiología bacteriana                                                           | Siempre tratamiento empírico                                                                                                                               |
| >100 CD4+/µl sin criterios de gravedad                                                               | Amoxicilina-Clavulánico (875 mg/8h VO) o Levofloxacin (750 mg/24h VO)                                                                                      |
| <100 CD4+/µl y/o signos de gravedad                                                                  | Cefepime (2 g/ h IV) más ciprofloxacino (400 mg/12h VO o IV)                                                                                               |
| En casos de IR                                                                                       | Añadir clotrimoxazol (100/20 mg/kg/día IV) + esteroides                                                                                                    |
| <b>Paciente Neutropénico</b>                                                                         |                                                                                                                                                            |
| Sospecha de neumonía                                                                                 | Betalactámico (Cefepime 2g/8 h VO) o Piperacilina-tazobactam 4/0.5 g/8h o Imipenem 500 mg/6h IV o meropenem 1g /89h IV) más ciprofloxacino (400 mg/12h IV) |
| Si existe colonización por SAMR, infección de catéter o centro de alta prevalencia de SAMR           | Considerar añadir linezolid (600 mg/12h)                                                                                                                   |
| Si hay una imagen sugestiva de aspergilosis pulmonar o fiebre persistente en paciente de alto riesgo | Añadir voriconazol (6 mg/Kg/12 h IV)                                                                                                                       |
| Si hay infiltrado bilateral en ausencia de profilaxis con cotrimoxazol                               | Añadir voriconazol (100/20 mg/kg/24 h IV)                                                                                                                  |
| <b>1. En cualquier paciente</b>                                                                      |                                                                                                                                                            |
| Neumonía grave y riesgo de E.Coli productor de BLEE                                                  | Imipenem o meropenem                                                                                                                                       |

### iii. Neumonía en la población geriátrica

#### Epidemiología:

La incidencia de neumonía es superior en los pacientes de edad avanzada en relación a los más jóvenes, multiplicándose esta incidencia según aumenta la edad de los individuos. Además, la frecuencia con la que requieren ingreso hospitalario es mucho más elevada; de tal manera que aproximadamente el 70% de los ingresos por neumonía en adultos corresponde a mayores de 65 años.

Además de los dos tipos de neumonía tratados anteriormente, en los últimos años se habla de un nuevo grupo de neumonía en geriatría, la que se da en pacientes institucionalizados, debido al incremento en el número de estos pacientes en los últimos

tiempos y que ocupa un lugar intermedio entre la NAC y la NN.

La mayoría de las dificultades del manejo de la neumonía en pacientes geriátricos deriva de la comorbilidad de los mismos, de la debilidad del huésped y de la falta de estandarización del tratamiento.

### **Factores de riesgo:**

La edad como componente aislado no tiene un peso significativo como factor de riesgo para presentar neumonía. El desarrollo de neumonía va a depender fundamentalmente de la interacción entre las enfermedades de base de los pacientes, su estado inmunitario-nutricional y el medio en el que se encuentren.

La edad se asocia a muchas alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped; alteraciones mecánicas como disminución en la eliminación de secreciones, disminución del reflejo tusígeno, alteración de la elasticidad bronquiolar y cambios en la motilidad mucociliar que pueden llegar a influir poderosamente en los mecanismos de defensa pulmonar, y alteraciones en el sistema inmunitario, como el importante deterioro de la inmunidad celular y la pérdida de funcionalidad de los neutrófilos. Por otro lado, la presencia de enfermedades basales tiene un papel importante en el desarrollo de neumonía en los ancianos. Parece que estos dos últimos factores se complementan, ya que estas comorbilidades pueden aumentar también los trastornos inmunitarios.

La malnutrición puede tener también un papel importante en el desarrollo de neumonía en el anciano, y representa uno de los problemas más serios por su frecuencia y su participación en los déficits nutricionales de diferentes órganos y sistemas. Esta malnutrición sería la causante de la anergia relativa que aparece en estas edades, del aumento de la susceptibilidad a la infección, de la disminución de la funcionalidad de los linfocitos y, en definitiva, del aumento de la mortalidad.

### **Patogenia:**

El mecanismo fundamental de producción de NAC es la microaspiración orofaríngea. Este proceso se desarrolla en pacientes con factores de riesgo bien definidos, como la presencia de disfagia, enfermedades neurológicas de base, deterioro funcional, incontinencia urinaria y malnutrición que, además, son factores de riesgo para colonización orofaríngea por gram negativos y otros microorganismos como *S. aureus* meticilínresistente (SAMR).

En el caso de la NN, el mecanismo de producción fundamental también es la microaspiración orofaríngea o del contenido del tracto digestivo alto, produciéndose también por inoculación a partir de material de ventilación u otros procedimientos sobre la vía aérea.

**Etiología:**

El agente causal más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*, seguido de *Haemophilus influenzae*. La proporción de casos de neumonía en ancianos cuya etiología se debe a bacilos gram negativos y bacterias atípicas (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae* y *C. burnetti*) es baja.

**Manifestaciones clínicas:**

La presentación del paciente de edad avanzada con neumonía, especialmente de los ancianos frágiles, es con frecuencia diferente al joven:

- Los signos de presentación más frecuentes son taquipnea, tos y fiebre, aunque el 30-35% de los pacientes pueden no tener algunos de estos signos.
- Aproximadamente el 20% se presentan sin fiebre, dolor pleurítico ni tos.
- Antes del diagnóstico, estos pacientes suelen llevar más tiempo con clínica.
- La ausencia de dolor pleurítico, así como la presencia de síndrome confusional o taquipnea suelen tener peor pronóstico, asociándose por tanto a mayor mortalidad.
- Debe mantenerse una alta sospecha clínica ante el deterioro de un anciano frágil, ya que el deterioro funcional de base es un factor de riesgo para el desarrollo de neumonías en pacientes institucionalizados y aquellos que proceden de la comunidad.

**Tratamiento:**

El tratamiento debe cubrir *S. Pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarralis*.

Además, la mayor frecuencia de bacilos gramnegativos hace recomendable la cobertura de enterobacterias en pacientes debilitados y con deterioro funcional.

La cobertura de bacterias responsables de neumonía atípica y *Legionella*, inicialmente consideradas también dentro del espectro clínico a cubrir universalmente con el tratamiento antimicrobiano, no son responsables de un gran número de casos en el paciente geriátrico (alrededor del 1% *Legionella*), por lo que no es imprescindible cubrirlas en todos los casos, sino en pacientes con manifestaciones atípicas, con cuadro clínico de neumonía atípica o aquellos con factores de riesgo como el tratamiento prolongado con corticoides y/o citotóxicos. La infección por *P aeruginosa* debe cubrirse en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo para la misma como son la enfermedad pulmonar estructural, la antibioterapia de amplio espectro, el ingreso en residencias y/o la desnutrición.

### 3. BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C y Rodríguez de Castro F. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Neumología adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010 Oct;46(10):543-58.
2. Marrie TJ, Bartlett JG, Thorner AR. Epidemiology, pathogenesis, and micro- biology of community-acquired pneumonia in adults. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-microbiology-of-community-acquired-pneumonia-in-adults>.
3. Ramsdell J, Narsavage GL, Fink J. Management of Community-Acquired Pneumonia in the Home An American College of Chest Physicians Clinical Position Statement. Chest 2005;127;1752-1763.
4. BTS Guidelines for the management of Community acquired pneumonia in adults. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
5. Catarralá J, Verdaguer R. Infecciones pleuropulmonares. En: En Auxina, Moreno S(edts.). Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Madrid: Panamericana; 2006. p.1217-1228.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
7. Blanquer J, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, Rello J, Rodríguez de Castro F, Torres A. SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia. Arch Bronconeumol. 2011 Oct; 47(10):510-20.
8. Jordá Marcos R, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. Arch Bronconeumol 2004;40(11):518-33
9. Torres A et al. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia.. Clin Infect Dis. 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S48-53
10. Chastre J et al. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Apr 1; 165(7):867-903.
11. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American Thoracic Society et al. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Feb 15; 171(4):388-416.
12. File TM Jr et al. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines.. Clin Infect Dis. 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S42-7.
13. Park DR et al. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. Respir Care. 2005 Jun; 50(6):742-63; discussion 763-5.

14. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and prevention strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711-25.
15. Alvarez-Lerma F, Alvarez-Sanchez B, Barcenilla F. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (1996).
16. Esperatti M et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus non-ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Dec 15;182(12):1533-9.
17. Méndez Echevarría A, García Miguel MJ, Baquero-Artigao F, Del Castillo Martín F. Neumonía adquirida en la comunidad. Protocolos de infectología. 2009. Disponible en <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7.pdf>
18. Del Castillo Martín F, García Miguel MJ, García García S. Manejo racional de la neumonía aguda de la comunidad. *An Esp Pediatr*. 1999; 51: 609-16.
19. Neumonía. Nota descriptiva nº 331. Octubre 2011. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/index.html>
20. Montejo M, González C, Mintegi S, Benito J. Estudio clínico y epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 5 años de edad. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63:131-6.
21. N. Cobos E. G. Pérez Yarza. Neumonías bacterianas e infección respiratoria por mycoplasma. Tratado de neumología infantil. 2ª Edición. Madrid: Ergon; 2009. p 447-479.
22. I.M Balfour-Lynn, E. Abrahamson, G.Cohen. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005 Feb; 60 (Suppl 1):1-21. Disponible en: [http://thorax.bmj.com/content/60/suppl\\_1.toc](http://thorax.bmj.com/content/60/suppl_1.toc)
23. Álvarez Martín R, Cordero E, Aguilar-Guisado M. Neumonía en el paciente inmunodeprimido. Published in *Medicine*.2010; 10 :4605-11 - vol.10 núm 67.
24. Falguera M, Gudiol F, Sabriá M, Álvarez-Lerma F, Cordero E. Protocolos Clínicos Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Neumonías en el paciente inmunodeprimido, 33-42.
25. Pérez Chica G, López López M, Alcázar Navarrete B, Granados Valverde E. Manual de Diagnóstico y terapéutica en neumología. Infecciones respiratorias en el paciente inmunodeprimido. Neumosur.
26. Tratado de geriatría para residentes. Sociedad española de geriatría y gerontología. Capítulo 41. Neumonía. 2006.
27. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Sociedad española de geriatría y gerontología. 2006.
28. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009.
29. Protocolos clínicos Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Infecciones en el tracto respiratorio inferior.



## 4. CASOS CLÍNICOS

### CASO CLÍNICO 1: Neumonía nosocomial grave por *pseudomonas aeruginosa* multirresistente

#### a) Motivo de ingreso

Mujer de 86 años, diagnosticada de neumonía nosocomial grave por *Pseudomonas (P) aeruginosa* multirresistente. Como diagnósticos secundarios: infección del tracto urinario (ITU) por *Candida glabrata*, gammapatía monoclonal IgA Lambda, asma bronquial, fibrilación auricular (FA) crónica y bronquiectasias crónicas en lóbulo inferior izquierdo.

#### b) Antecedentes personales

- ❖ Dudosa alergia a AINES.
- ❖ Hipertensión arterial (HTA).
- ❖ Diabetes mellitus tipo II (DMII).
- ❖ Anemia crónica de etiología desconocida.
- ❖ Asma bronquial severo. Disnea a medianos esfuerzos y oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD).
- ❖ Cardiopatía isquémica crónica, con infarto agudo de miocardio (IAM) Killip I (Hace 6 años).
- ❖ Sepsis biliar, que precisó colangiografía endoscópica retrógrada (CPR) y esfinterectomía (en 2009). Colestasis disociada residual.
- ❖ Ingreso por neumonía por *E. Coli* (3 años antes).

La paciente ha tenido varias hospitalizaciones en los últimos meses por cuadros de disnea con atelectasia, derrame pleural e infiltrados en pulmón izquierdo.

#### c) Evolución clínica y tratamiento

Acude a su Centro de Salud refiriendo fiebre, tos y hemoptisis. En la auscultación, se objetivan sibilancias y roncus en ambos campos pulmonares. SatO<sub>2</sub> 85%, arrítmica, presión arterial (PA) 100/60 mmHg. Se remite a Urgencias del Hospital para su valoración.

A su llegada a urgencias, se solicita bioquímica, hemograma, gasometría arterial, hemocultivos y antígenos de neumococo y Legionella en orina. Se instauro sueroterapia y tratamiento empírico con Levofloxacino 500 mg iv, oxigenoterapia con gafas nasales (GN) a 2,5 lpm, y aerosolterapia con salbutamol y bromuro de ipratropio. Es ingresada a cargo del Servicio de Medicina Interna.

A continuación, se presentan los resultados de las diferentes pruebas realizadas a la paciente durante el ingreso:

Tabla 1: Muestras de esputo

| Día ingreso | Cultivos de esputo                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1           | <b>Muestra no válida.</b>                                                                                                                                                                                                                                |
| 4           | Abundante <b><i>P. aeruginosa</i></b> .<br><i>SENSIBLE</i> : Amikacina, Ceftazidima, Piperacilina/Tazobactam,<br><i>RESISTENTE</i> : Tobramicina, Gentamicina, Imipenem/Cilastatina,<br>Ciprofloxacino, Levofloxacino.<br><i>INTERMEDIO</i> : Meropenem. |
| 7           | Abundante <b><i>P. aeruginosa</i></b> . (Ahora además resistente a meropenem).<br>Escaso <b><i>Candida albicans</i></b> .                                                                                                                                |

Tabla 2: Hemocultivos

| Día ingreso | Hemocultivos                      |
|-------------|-----------------------------------|
| 1           | <b>Negativo a los 5 días (x2)</b> |
| 12          | <b>Negativo a los 5 días (x2)</b> |

Tabla 3: Muestras de orina

| Día ingreso | Cultivos de orina                                |
|-------------|--------------------------------------------------|
| 1           | Ag de Neumococo y Legionella: <b>negativos</b> . |
| 4           | Estudio de porfirinas no posible.                |
| 12          | 10.000 - 50.000 UFC/ml <i>Candida glabrata</i> . |

Tabla 4: Bioquímica general.

| Día ingreso | Glucosa mg/dL<br>74-109 | Urea mg/dL<br>10-50 | Cr mg/dL<br>0,7-1,2 | Na mEq/L<br>135-145 | K mEq/L<br>3,5-5,1 | Ca mg/dL<br>8,6-10,2 | Alb g/dL<br>3,4-4,8 | LDH U/L<br>240-480 | PCR mg/L<br>0-5 |
|-------------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| 1           | 127                     | 47                  | 0,98                |                     |                    |                      |                     | 603                |                 |
| 2           | 85                      | 58                  | 1,22                | 140                 | 4,1                | 7,9                  | 2,5                 | 525                |                 |
| 5           | 99                      | 42                  | 1,14                | 138                 | 3,6                | 7,4                  | 2,4                 | 606                | 38,2            |
| 8           | 440                     | 40                  | 1,26                | 130                 | 2,8                | 7,2                  | 2,2                 | 509                | 36,9            |
| 11          | 160                     | 34                  | 1,18                |                     |                    |                      |                     | 516                |                 |
| 14          | 203                     | 43                  | 0,96                |                     |                    |                      |                     |                    |                 |
| 16          | 151                     | 43                  | 1,16                | 138                 | 3,7                | 8,4                  | 2,9                 | 552                | 22,4            |
| 21          | 140                     | 50                  | 1,04                | 141                 | 3,7                | 8,1                  | 3,0                 | 593                |                 |

Cr: Creatinina sérica. Na: sodio. K: potasio. Ca: calcio. Alb: albúmina. LDH: lactato deshidrogenasa. PCR: proteína C reactiva.

Tabla 5: Hematimetría y Coagulación básica.

| Día ingreso | Eritrocitos<br>x10 <sup>6</sup> /mcl<br>4.7-6.1 | Hb total gr/dL<br>13.5–18 | Plaq x10 <sup>3</sup> /mcl<br>140–400 | Leuc x10 <sup>3</sup> /<br>mcl4-10 | AP<br>%<br>70-120 | INR<br>0,88-1,30 | TPTA seg<br>23-36 | Fibr coag<br>mg/dL<br>150–450 |
|-------------|-------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|
| 1           | 3,41                                            | 10                        | 190                                   | 17,15                              | 15                | 4,21             |                   | 302                           |
| 2           | 2,89                                            | 8,1                       | 156                                   | 13,62                              |                   |                  |                   |                               |
| 3           | 2,84                                            | 8,1                       | 170                                   | 8,93                               | 15                | 4,19             | 43,9              | 285                           |
| 4           |                                                 |                           |                                       |                                    | 58                | 1,43             | 34,5              | 313                           |
| 5           | 3,8                                             | 10,7                      | 152                                   | 8,33                               | 84                | 1,11             | 42,6              | 313                           |
| 8           | 3,44                                            | 9,7                       | 168                                   | 7,48                               |                   |                  |                   |                               |
| 16          | 3,5                                             | 10,2                      | 171                                   | 6,76                               | 100               | 1                | 30,8              | 264                           |
| 21          | 3,63                                            | 10,3                      | 186                                   | 7,27                               | 54                | 1,52             | 32,2              | 236                           |
| 23          |                                                 |                           |                                       |                                    | 81                | 1,15             | 27,3              | 237                           |

Hb total: hemoglobina total. Plaq: plaquetas. Leuc: leucocitos. AP: actividad protrombina. TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada. Fib coag: fibrinógeno coagulado.

Tabla 6: Gasometría

| Día ingreso | pH<br>7,35–7,45 | Lactato<br>mg/dL (*) | pCO2<br>mmHg<br>32–45 | pO2 mmHg<br>69–116 | Sat O2 % 95-99 |
|-------------|-----------------|----------------------|-----------------------|--------------------|----------------|
| 1           | 7,464           | 22                   | 34,3                  | 47,2               | 85,6           |
| 8           | 7,44            | 22                   | 46,3                  | 73,6               | 95,5           |
| 14          | 7,454           | 20                   | 43                    | 47,7               | 86,1           |

\*Sangre venosa: 4.5 - 19.8 mg/ dL. Sangre arterial: 4.5 - 14.4 mg/dL.

Tabla 7: Pruebas de imagen.

| Día ingreso | Cultivos de esputo                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1           | Radiografía (Rx) de tórax: infiltrado con atelectasia LII, derrame pleural ligero.                                                                                                                                         |
| 4           | Rx tórax: sin cambios. Stop en bronquio ppal. izq.                                                                                                                                                                         |
| 7           | Rx tórax: derrame pleural izquierdo más atelectasia.                                                                                                                                                                       |
| 9           | TAC torácico: Bronquiectasias bilaterales. Derrame pleural bilateral. Consolidaciones en ambos LI. Cardiomegalia global con signos indirectos de HTA pulmonar.                                                             |
| 12          | Rx tórax: sin cambios.                                                                                                                                                                                                     |
| 15          | Rx tórax: ligera mejoría.                                                                                                                                                                                                  |
| 21          | Rx tórax: persistencia de derrame pleural bilateral, sobre todo izquierdo, que parece haber disminuido, con atelectasia asociada. Afectación intersticial generalizada: a valorar cierto grado de IC o proceso infeccioso. |

Radiografía de tórax 14/02/2012 (a la izquierda), y 05/03/2012 (a la derecha).



El tratamiento farmacológico durante el ingreso fue:

|                                      | 1º    | 2º    | 3º          | 4º           | 5º        | 6º    | 7º    | 8º           | 9º           | 10º          | 11º          | 12º          |
|--------------------------------------|-------|-------|-------------|--------------|-----------|-------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Transfusión                          |       |       |             | 2 CH         |           |       |       |              |              |              |              |              |
| Dieta diabética sin sal              | =     | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | =            | =            | =            | =            |
| Glucerna®<br>500 ml/8h vo            |       |       |             |              |           |       |       |              |              | =            | =            | =            |
| Oxigenoterapia (gafas nasales)       | 4 lpm | 3 lpm | 3 lpm       | 3 lpm        | 3 lpm     | 3 lpm | 3 lpm | 3 lpm        | 3 lpm        | 3 lpm        | 3 lpm        | 3 lpm        |
| Insulina NPH 15-0-10 UI sc           | =     | =     | =           | X            |           |       |       |              |              |              |              |              |
| Colistimetato de sodio 2 MUI/8h iv   | =     | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | =            | =            | =            | =            |
| Imipenem 500 mg/6 h iv               | =     | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | X            |              |              |              |
| Ceftazidima 1 g/8h iv                |       |       |             |              |           |       |       |              | =            | =            | =            | =            |
| Omeprazol 40 mg/12h iv               | =     | =     | 20mg/12h vo | 20mg/24h vo  | =         | =     | =     | 40 mg/24h iv | =            | 20mg/24h vo  | =            | =            |
| Digoxina 2 ml/24h vo                 | =     | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | =            | =            | =            | =            |
| Furosemida 20 mg/24h iv              | =     | =     | 20mg/24h vo | 20 mg/24h iv | =         | =     | =     | =            | 20 mg/12h iv | 20 mg/24h iv | 10 mg/24h iv | 20 mg/24h iv |
| Nitroglicerina TD 10 mg/24h          | =     | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | =            | =            | =            | =            |
| Acenocumarol 4 mg/24h vo             | 1/4   | X     |             |              |           |       |       |              |              |              |              |              |
| Bemiparina 60 mg/12h sc              |       |       |             | =            | =         | =     | =     | /24h         | =            | =            | =            | =            |
| Atorvastatina 20mg/24h vo            | =     | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | =            | =            | =            | =            |
| Bromuro de ipratropio 500 mcg/8h neb | =     | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | =            | =            | =            | =            |
| Salbutamol 0,5/8h neb                | =     | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | =            | =            | =            | =            |
| Mesna 600 mg/8h neb                  | =     | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | =            | =            | =            | =            |
| Laxante osmótico 1 sobre/12h vo      |       | =     | =           | =            | =         | =     | =     | =            | =            | =            | =            | X            |
| Paracetamol 1 g/8h iv                | =     | =     | 1g/8h vo    | =            | 1 g/8h iv | =     | =     | sp           | =            | =            | =            | =            |
| Haloperidol 10 gotas/cena vo         |       |       |             | =            | sp        | =     | =     | =            | X            |              |              |              |
| Metoclopramida sp iv                 |       |       |             | =            | =         | =     | c/8h  | =            | =            | sp           | =            | =            |
| Nistatina enjuagues c/8h             |       |       |             |              |           |       | =     | =            | =            | =            | =            | =            |
| Lactobacillus reuteri 1 comp/24h vo  |       |       |             |              |           |       |       | =            | =            | =            | =            | =            |

|                                                    | 13°   | 14°   | 15°   | 16°          | 17°   | 18°   | 19°   | 20°   | 21°   | 22°   | 23°   |
|----------------------------------------------------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Dieta diabética sin sal</b>                     | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Glucerna® vo 500 ml/8h</b>                      | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Oxigenoterapia (gafas nasales)</b>              | 3 lpm | 3 lpm | 3 lpm | 2 lpm        | 2 lpm | 3 lpm | 3 lpm | 3 lpm | 3 lpm | 2 lpm | 2 lpm |
|                                                    |       |       |       |              |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Colistimetato de sodio 2 MUI/8h iv</b>          | =     | =     | =     | X            |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Ceftazidima 1 g/8h iv</b>                       | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Omeprazol 20mg /24h vo</b>                      | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Digoxina 2 ml/24h vo</b>                        | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Furosemida 20 mg/24h iv</b>                     | =     | =     | =     | 40 mg/24h vo | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Nitroglicerina TD 10 mg/24h</b>                 | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Acenocumarol 4 mg/24h vo</b>                    |       |       |       |              |       | ½     | =     | 1/4   | =     | =     | 1/2   |
| <b>Bemiparina 60 mg/24h sc</b>                     | =     | =     | =     | 40 mg/24h    | =     | =     | =     | =     | X     |       |       |
| <b>Atorvastatina 20mg/24h vo</b>                   | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Bromuro de ipratropio neb 500 mcg/8h</b>        | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Salbutamol 0,5/8h neb</b>                       | =     | =     | =     | X            |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Mesna 600 mg/8h neb</b>                         | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Paracetamol sp iv</b>                           | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Insulina NPH 18-0-14 UI sc</b>                  |       |       |       |              |       |       |       |       | =     | =     | =     |
| <b>Metoclopramida sp iv</b>                        | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | X     |       |       |
| <b>Nistatina enjuague c/8h</b>                     | =     | =     | =     | X            |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Lactobacillus reuteri 1 comp/24h vo</b>         | =     | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Jalea anestésica 1 aplic/8h</b>                 |       | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | =     | =     | =     |
| <b>Fluconazol 100 mg/24h vo</b>                    |       | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | X     |       |       |
| <b>Sales de potasio y vitamina C 1 comp/12h vo</b> |       | =     | =     | =            | =     | =     | =     | =     | c/24h | =     | =     |

### Ingresos previos:

Noviembre 2011: Fue diagnosticada de episodio de disnea súbita compatible con broncoespasmo en paciente asmática, con secundaria atelectasia en LII e infiltrado en el

LID de origen infeccioso por germen no filiado. Se descartó tromboembolismo pulmonar (TEP) o reacción alérgica farmacológica, y en última instancia se asumió como episodio de broncoespasmo en paciente asmática con un proceso sobreinfeccioso. Dado que no existió muestra de esputo, se prescribió inicialmente una pauta con imipenem, vancomicina y amikacina, y posteriormente cambiando a levofloxacino y cotrimoxazol, con evolución tórpida, pero finalmente buena evolución clínica.

Diciembre 2011: a cargo del Servicio de Geriátrica, se obtuvo un cultivo de esputo colonizado por *P. aeruginosa*. La paciente recibió tratamiento inicial con piperacilina/tazobactam y amikacina, aunque posteriormente, ante la existencia de un 2º esputo resistente a piperacilina/tazobactam, se pautó tratamiento con colistimetato de sodio, completando con ambos antibióticos sensibles más de 3 semanas de tratamiento, (ante la existencia de bronquiectasias en el TAC previo).

#### **Durante el ingreso actual:**

El día del ingreso la paciente presenta tiritona, temblores y escalofríos, tos, expectoración mucosa y aumento de disnea hasta hacerse de medianos-pequeños esfuerzos.

Se instauró tratamiento sintomático y antibiótico empírico, inicialmente con colistimetato sódico e imipenem, y posteriormente, según antibiograma, con ceftazidima, hasta completar con ésta última 15 días de tratamiento con buena evolución clínica.

#### Tratamiento antibiótico:

- ❖ Recibió colistimetato de sodio 2 MUI/8h durante 15 días, junto con imipenem 500 mg/8h durante 8 días.
- ❖ Al 9º día de tratamiento con colistimetato de sodio, y ante el empeoramiento clínico de la paciente, se suspende imipenem y se añade ceftazidima 1 g/8h.
- ❖ El día 14º se añade al tratamiento fluconazol vo 100 mg/24h, tras obtenerse un cultivo de orina positivo para *Candida glabrata*, y se completa por 7 días.
- ❖ Al 15º día de colistimetato de sodio, ésta es suspendida y se continúa en monoterapia con la ceftazidima, hasta completar 15 días de tratamiento con este último fármaco.

Durante todo el ingreso, presentó una *anemia crónica normocítica normocrómica* y cifras de presión arterial bajas, que en varias ocasiones requirieron sueroterapia. Precisó transfusión 2 concentrados de hematíes (CH) por anemia (Hb 8,1 g/dL).

Se realizó un proteinograma, en el que se evidenció una paraproteína IgA lambda, que podría justificar la anemia crónica. Consultando con la familia, se descartaron estudios complementarios, y se optó por el tratamiento sintomático.

Presentó *dos episodios de desaturación*, con SatO<sub>2</sub> del 78%, resueltas con oxigenoterapia. Persistió la hipoventilación en la base izquierda, pero mejoraron los crepitantes y el murmullo vesicular.

En la radiografía de tórax previa al alta, se apreciaba cardiomegalia global con disminución significativa del infiltrado y con pérdida de volumen en el LII. En el último cultivo de esputo, no se observaba germen alguno.

El 10º día se decide iniciar nutrición enteral, por *disminución de la ingesta*. Se prescribe Glucerna® (nutrición enteral normocalórica e hiperproteica para diabéticos) (900 kcal/día), que se mantiene hasta el alta.

La paciente ingresó con un INR de 4,21, por lo que se decide suspender el tratamiento con acenocumarol, para anticoagularla en el ámbito hospitalario con bemiparina. De cara al alta, y una vez normalizado el INR, se reintroduce el acenocumarol, previamente con terapia puente con la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Mantiene una *hipopotasemia* durante todo el ingreso, que requiere aportes de ClK en la fluidoterapia y vía oral a partir del 14º día.

Precisó *oxigenoterapia* con GN en todo momento, sin necesidad de mascarilla, y nebulizaciones adyuvantes.

Finalmente, ante la estabilidad clínica, se decide el alta con estado afebril, Hb 10,3 g/dL e INR 1,5.

### Tratamiento al alta:

- Dieta hiposódica
- OCD a 2 lpm en GN
- Telmisartán 40 mg/24h vo
- Ácido Ursodesoxicólico 150 mg/12h vo
- Atorvastatina 20 mg/24h vo
- Nitroglicerina transdérmica 10 mg/24h
- Salmeterol/Fluticasona 1 inhalación/12h
- Bromuro de Ipratropio 1 inhalación/24h
- Acenocumarol 4 mg: alternando ¼ de comprimido con ½ al día, hasta valoración.
- Omeprazol 20 mg/24h vo
- Insulina NPH: 20 UI en el desayuno y 12 UI en la cena.

## d) Discusión

*P. aeruginosa* es uno de los patógenos más importantes en las infecciones por Gram-negativos. Origina neumonías nosocomiales y adquiridas en la comunidad graves y con altas tasas de mortalidad. [2].

Puede causar infecciones tanto en pacientes inmunocomprometidos, en los que suele ser fatal, como en inmunocompetentes. A menudo es resistente a los antibióticos de uso común. Por todo ello, suele tenerse en cuenta en la elección del tratamiento empírico en pacientes gravemente enfermos.

La neumonía nosocomial puede ocurrir a través de la aspiración de la flora endógena por vía oral o por medio de la aspiración de los microorganismos contaminantes del tubo de ventilación mecánica u otros dispositivos [5,6]. La infección por *P. aeruginosa* se presenta principalmente en personas inmunodeprimidas (VIH positivos, trasplantados de órgano sólido o células hematopoyéticas, o pacientes neutropénicos), los que han estado en tratamiento reciente con antibióticos, y los que tienen alguna anomalía pulmonar estructural tales como fibrosis quística, bronquiectasias, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que requieren uso frecuente de glucocorticoides y/o antibióticos [7,8].

En este caso, la paciente presentaba bronquiectasias crónicas que facilitaron el anidamiento de las cepas de *P. aeruginosa*, dificultando su erradicación, y además había tenido varios ingresos hospitalarios recientes, con varias líneas de antibioterapia. La neumonía por *P. aeruginosa* se caracteriza generalmente por tos productiva de esputo purulento, disnea, fiebre, escalofríos, confusión, y toxicidad sistémica grave. Los hallazgos radiológicos son muy variables. Pueden estar presentes infiltrados difusos bilaterales, con o sin derrame pleural, y consolidación multifocal del espacio aéreo. Otras veces aparecen infiltrados nodulares con opacidades y necrosis [9]. La consolidación lobular clásica es poco común.

Esta paciente presentaba esputos muy purulentos, y otros síntomas descritos arriba. Radiológicamente, presentaba infiltrados difusos bilaterales, aunque predominantemente izquierdos, con derrame pleural.

Hasta que los resultados de susceptibilidad antimicrobiana se encuentran disponibles, los casos conocidos o sospechosos de neumonía por *P. aeruginosa* deben ser tratados inicialmente con terapia combinada que incluya dos antibióticos de diferentes clases con probable actividad antipseudomónica. Según la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos y la Sociedad Americana Torácica en el manejo empírico de la neumonía comunitaria y la nosocomial, se recomienda el siguiente enfoque en los pacientes que tienen factores de riesgo para la neumonía por *P. aeruginosa* [7,10]:

- Un betalactámico antipseudomónico (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime, imipenem o meropenem) más una quinolona antipseudomónica (ciprofloxacino o levofloxacino).
- Un betalactámico antipseudomónico más un aminoglucósido.
- Una quinolona antipseudomónica más un aminoglucósido.

Siempre teniendo en cuenta los patrones locales de resistencia a antimicrobianos, en la selección de los antibióticos.



Aztreonam puede ser sustituido por cualquiera de los betalactámicos antipseudomónicos en caso de alergia a penicilina. La duración del tratamiento varía en función de los signos y síntomas de mejoría clínica. Se recomienda el tratamiento durante al menos dos semanas; y mínimo tres semanas en los pacientes gravemente enfermos o neutropénicos. Las vías respiratorias pueden permanecer colonizadas con *Pseudomonas*, incluso en el caso de respuesta clínica completa. La mejoría sintomática es el indicador más importante de erradicación de organismos, y es la que ayudará en la decisión de interrupción del antibiótico.

En esta paciente, el tratamiento antimicrobiano se estableció en función al antibiograma, y teniendo en cuenta los tratamientos con antibióticos, prescritos en los ingresos anteriores. Se usó colistimetato de sodio por ser una de las pocas opciones disponibles para esta *P. aeruginosa* multirresistente.

La neumonía por *P. aeruginosa* se asocia con altas tasas de mortalidad, prolongación de la estancia hospitalaria [4], y con un mal pronóstico, produciéndose la muerte de tres a cuatro días tras los primeros signos de infección en la mayoría de los casos.

Factores que se asocian significativamente con un mal pronóstico incluyen [4,11,12]:

- Edad avanzada.
- Enfermedad grave de base.
- Shock séptico.
- Síndrome de dificultad respiratoria agudo.
- Antecedentes de cirugía.
- Uso de antibióticos de amplio espectro en los últimos seis meses.
- Organismos multirresistentes.

En nuestro caso, la paciente era una mujer anciana, polimedicada, con una enfermedad coronaria y pulmonar de base, en tratamiento con oxígeno domiciliario, y en tratamiento con múltiples combinaciones de antibióticos por la resistencia de su infección respiratoria a éstos. Todo ello, fueron características que favorecieron la infección por este patógeno.

## e) Bibliografía:

1. Boletín de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol 27-Nº1-2003. Disponible en <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>
2. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1209.
3. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388.
4. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100:439.
5. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003; 289:885.
6. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1155.
7. Engelhart S, Krizek L, Glasmacher A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a haematology-oncology unit associated with contaminated surface cleaning equipment. *J Hosp Infect* 2002; 52:93.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2:S27.
9. Crnich CJ, Gordon B, Andes D. Hot tub-associated necrotizing pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003; 36:e55.
10. Bonifacio SL, Kitterman JA, Ursell PC. *Pseudomonas* pneumonia in infants: an autopsy study. *Hum Pathol* 2003; 34:929.
11. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest* 1999; 104:743.

## CASO CLÍNICO 2: Neumonía adquirida en la comunidad asociada a *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

### a) Motivo de ingreso

Niña de tres años de edad que acude a Urgencias por fiebre de hasta 39°C los diez días previos junto con tos y rinorrea sin dificultad respiratoria. Rechazo de las tomas y dolor abdominal asociado. A la auscultación se observa una hipoventilación de hemitórax derecho con crepitantes inspiratorios en base derecha, respiración entrecortada superficial sin polipnea. Se le realiza una RX tórax en la que se objetiva condensación a nivel del lóbulo medio derecho (LMD) sin derrame (foto 1). Es ingresada en el servicio de Pediatría diagnosticada de neumonía en hemitórax derecho.



**Foto 1**

Opacidad redondeada en hemitórax dcho, aparentemente extrapulmonar. También se observa afectación del LID con aumento de densidad del mismo y presencia de broncograma aéreo, así como pequeño infiltrado en el LSD (16/02/12)

## b) Antecedentes personales

Niña de origen familiar rumano, nacida en España. Embarazo controlado que cursó sin incidencias. Parto a término. Peso recién nacida: 2,48 kg. No alergias ni intolerancias conocidas. Alimentación con lactancia materna hasta el 5º mes de vida. Hábito intestinal normal. Inmunización incompleta. Desarrollo psicomotor normal.

## c) Evolución Clínica y Tratamiento

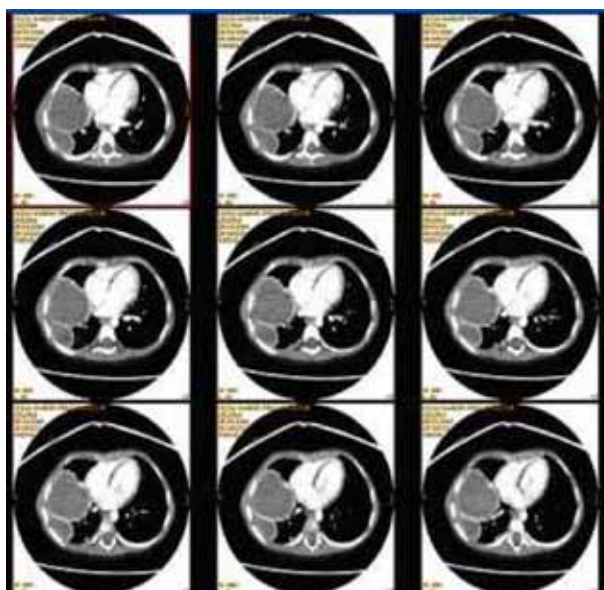
Exploración física: Peso: 11,11 kg (p 20-25). Talla: 92cm. Tª 38,5º, TA 103/73 mm Hg, Saturación O<sub>2</sub> 98-97%. Buen estado general, bien hidratada y perfundida. Auscultación respiratoria: hipoventilación de hemitórax derecho con crepitantes inspiratorios en base derecha, respiración entrecortada superficial sin polipnea. Resto de la exploración sin hallazgos reseñables.

A su ingreso se inició tratamiento con ampicilina i.v. (tabla1) y se le realizó la prueba de Mantoux, que resultó negativa. Tras la persistencia de fiebre tras cuatro días con tratamiento antibiótico a dosis máximas, se le cambió a cefotaxima. Se le realiza una RX tórax (foto2) y se comprueba empeoramiento: se observa un derrame paraneumónico, que se confirma con una ecografía en la que se aprecia una imagen compatible con empiema tabicado en cisura mayor (foto3).



**Foto 2**

Aumento de densidad en LID correlacionable con proceso neumónico que asocia derrame pleural loculado. (23/02/12)

**Foto 3**

En hemitórax derecho se aprecia una colección pleural, que presenta una tabicación y que se extiende por el eje de la cisura mayor derecha, la colección mide 18.2 x 6 cm y corresponde con un empiema en dicha localización. (23/02/12)

Se realizó el octavo día de ingreso por parte de cirugía pediátrica una toracoscopia y desbridamiento con liberación de parénquima pulmonar y evacuación de cavidad purulenta, se drenan más de 30 mL de pus del que se remiten muestras para su estudio microbiológico y se le coloca un tubo de drenaje. Se añadió al tratamiento vancomicina y clindamicina i.v. Durante su estancia en UCI precisó gafas nasales para mantener adecuada saturación de oxígeno. En el cultivo del líquido pleural se obtuvo crecimiento de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, sensible a clindamicina, por lo que el resto de tratamiento antibiótico fue suspendido.

Ante la mejoría, regresó a planta, se mantuvo en aislamiento aéreo y de contacto por ser portadora de SARM y continuó el tratamiento antibiótico. A las 48 horas y habiendo drenado mínimamente se retiró el tubo de tórax. Tras unos días con febrícula presentó buena evolución clínica. Se constató descenso de leucocitos y de cifras de PCR y mejoría en las imágenes de RX tórax (foto 4). Tras permanecer afebril durante 48h, se pasa a tratamiento vía oral, con buena tolerancia. Es dada de alta en buena situación clínica, completando tres semanas de tratamiento con clindamicina en su domicilio.

**Foto 4**

Con respecto a estudio previo se observa discreta mayor aireación del LM y LI Dchos (27/02/12)

El tratamiento farmacológico durante el ingreso fue:

| DIA        | NOLOTIL               | PARACE-TAMOL             | AMPICILINA       |               |                 |                 |                                             |                              |
|------------|-----------------------|--------------------------|------------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------|------------------------------|
| 1          | 220mg/<br>6-8h (sp)iv | 165mg/6-8h<br>(sp)<br>iv | 200mg/kg/d iv    |               |                 |                 |                                             |                              |
| 2          | =                     | =                        | =                |               |                 |                 |                                             |                              |
| 3          | =                     | =                        | 360mg/kg/d<br>iv |               |                 |                 |                                             |                              |
| 4          | =                     | =                        | =                | CEFOTAXIMA    |                 |                 |                                             |                              |
| 5          | =                     | =                        | X                | 190mg/kg/d iv |                 |                 |                                             |                              |
| 6          | =                     | =                        |                  | =             |                 |                 |                                             |                              |
| 7          | =                     | =                        |                  | =             |                 |                 |                                             |                              |
| 8          | =                     | =                        |                  | =             | CLINDAMICINA    | VANCOMICINA     | S.GLUCOSALINA<br>1/3 CLK 2M<br>GLUCONATO CA | OXIGENOTERA<br>(GAFAS NASAL) |
| 9          | 250mg/<br>8h iv       | 150mg/8h<br>iv           |                  | =             | 40mg/kg/d<br>iv | 50mg/kg/d<br>iv | 45ml/h                                      | Para<br>Sat O2>95%           |
| 10         | =                     | =                        |                  | =             | =               | =               | =                                           | =                            |
| 11         | =                     | =                        |                  | =             | =               | =               | =                                           | =                            |
| 12         | =                     | =                        |                  | X             | =               | X               | 43ml/h                                      | =                            |
| 13         | =                     | =                        |                  |               | =               |                 | 20ml/h                                      | =                            |
| 14         | =                     | =                        |                  |               | =               |                 | X                                           | =                            |
| 15         | =                     | =                        |                  |               | =               |                 |                                             | =                            |
| 16         | =                     | =                        |                  |               | =               |                 |                                             | X                            |
| 17         | =                     | =                        |                  |               | =               |                 |                                             |                              |
| 18         | =                     | =                        |                  |               | =               |                 |                                             |                              |
| 19         | =                     | =                        |                  |               | =               |                 |                                             |                              |
| 20         | =                     | =                        |                  |               | =               |                 |                                             |                              |
| 21         | X                     | 165mg/8h<br>vo sp        |                  |               | 30mg/kg/d<br>vo |                 |                                             |                              |
| 22<br>Alta |                       | =                        |                  |               | =               |                 |                                             |                              |

Datos analíticos

|    | DÍA INGRESO/<br>FECHA | HB<br>G/DL<br>(12-16) | PCR<br>MG/L<br>(0-5) | SAT O2 (%) | LEUCOCITOS<br>X10 <sup>3</sup> /MCL<br>(4-10) | NEUTROFILOS<br>X10 <sup>3</sup> /MCL (1.8-7.5) |
|----|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1  | 16/02/2012            | 10.6                  |                      | 97-98      | 27.54                                         | 20.97                                          |
| 2  | 17/02/2012            |                       | 84                   |            |                                               |                                                |
| 7  | 22/02/2012            | 11                    | 76.9                 | 99         | 18.97                                         | 13.62                                          |
| 8  | 23/02/2012            | 9.9                   |                      | 97         | 21.83                                         | 16.14                                          |
| 10 | 25/02/2012            | 13.8                  |                      | 98*        | 19.12                                         | 16.07                                          |
| 13 | 28/02/2012            | 12.4                  | 186.9                | 96         | 17.64                                         | 13.18                                          |
| 15 | 01/03/2012            | 12.1                  | 214.1                | 98         | 28.28                                         | 21.97                                          |
| 19 | 05/03/2012            | 11.7                  | 102.4                |            | 17.73                                         | 11.92                                          |
| 22 | 08/03/2012            | 11.4                  | 56.4                 |            | 18.76                                         | 11.89                                          |

Hb (Hemoglobina); PCR (Proteína C Reactiva); Sat (Saturación de O2)

\*Con O2 a 2lpm

## d) Discusión

El diagnóstico no microbiológico de la neumonía requiere la valoración conjunta de factores como la edad, gravedad y criterios clínico-radiológico-analíticos (1). Se le realizaron las pruebas necesarias para el diagnóstico: analítica con fórmula leucocitaria, PCR, Rx tórax y hemocultivo (2). Esto último por sospecha del origen bacteriano. También se le realizó la prueba del Mantoux.

El paciente que hemos descrito cumple criterios de neumonía de origen bacteriano: fiebre alta, dolor de costado, tiene signos de condensación en la auscultación confirmada en la Rx y una leucocitosis con neutrofilia.

La presencia de una condensación lobar en la RX tórax también nos hace sospechar de etiología bacteriana, aunque inicialmente no hubiera derrame pleural.

En la analítica se observó una leucocitosis (27.500/mcL) con desviación izquierda (21.000 neutrófilos/mcL) y una PCR de 84 mg/l, datos a favor de una neumonía bacteriana, aunque el hemocultivo fuera negativo.

El tratamiento al inicio incluyó tratamiento sintomático, con analgésicos y antipiréticos. En esta paciente no fueron necesarios de entrada broncodilatadores porque no tenía broncoespasmo asociado al cuadro infeccioso, ni oxigenoterapia ya que mantenía una saturación de O<sub>2</sub> mayor del 92%.

El tratamiento antibiótico debe ser empírico, en función de la etiología más probable (5). Esta posible etiología se establece basándose en la edad, clínica, patrón radiológico y resistencias. Para una niña de 3 años los agentes causantes de neumonía más frecuentes son virus respiratorios, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *S. aureus* y por último, *M. tuberculosis* (1), este último se descarta tras el resultado negativo de la prueba del Mantoux. Por todo ello, se le pautó correctamente ampicilina a dosis altas (200 mg/kg/día), por la elevada tasa de resistencias (5), al no existir derrame pleural (1) no estaban indicadas inicialmente las cefalosporinas i.v., como tampoco el añadir ácido clavulánico al estar vacunada frente al *H. influenzae*. Se aumentó la dosis hasta 360 mg/kg/día ante la falta de mejoría, tratamiento dirigido fundamentalmente al neumococo.

Hubo fracaso del tratamiento, ya que tras 48-72 horas no hubo respuesta clínico analítica (leucocitos: 22.000/mcL, neutrófilos: 16.000/mcL y PCR :77 mg/L)

Una de las complicaciones más frecuentes en la neumonía cuando el tratamiento antibiótico no es eficaz, es el derrame pleural, por lo que se le realizaron las pruebas adecuadas para confirmarlo (RX tórax, ecografía y TAC).

En la Rx tórax se constató el aumento de densidad en LID que asociaba derrame pleural, en la ecografía los hallazgos eran compatibles con empiema pleural y en el TAC se apreció una colección pleural con tabicación.

El tratamiento fue modificado pautándose cefotaxima 200 mg/kg/día, asociándose clindamicina por la elevada concentración bacteriana (inóculo). Además, se le pautó vancomicina (50 mg/kg/día), por la sospecha de *S. aureus*, ya que una de las características de las infecciones por esta bacteria es la formación de abscesos (3). La vancomicina es el tratamiento empírico de elección cuando se sospecha de una infección por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente adquirida en la comunidad, sin embargo, no es el antibiótico ideal para una neumonía ya que no se alcanzan concentraciones adecuadas en líquido alveolar. Como antibióticos alternativos se encuentran linezolid y clindamicina. Éstos además, bloquean la síntesis de exotoxinas estafilocócicas (4).

En los pacientes con estos signos está indicado realizar una toracoscopia y la colocación de un drenaje pleural en Qx. Se recogieron muestras del líquido pleural, aislándose *Staphylococcus aureus* meticilin resistente. Coincidiendo con un aumento de las infecciones adquiridas en la comunidad por este patógeno, las neumonías complicadas en niños están aumentando su incidencia (4). Una vez se obtuvieron los resultados del antibiograma, se pudo ajustar el tratamiento dejando clindamicina en monoterapia, ya que el SARM era sensible. Debido al incremento en las resistencias inducibles a la clindamicina, hasta que no se obtiene el resultado del laboratorio microbiológico no se recomienda como único antibiótico (4).

La duración del tratamiento para este patógeno es como mínimo de 3 semanas. El paciente completó 12 días de tratamiento intravenoso pasando a oral tras 48 horas sin fiebre y con mejoría del estado general, para ello el dato analítico más fiable es la disminución de la PCR (56 mg/L), dando a la paciente de alta con las instrucciones de completar en casa 21 días de tratamiento y citar en la consulta al mes con una RX tórax, ya que antes es difícil objetivar ninguna mejoría en la radiografía.

## e) Bibliografía

1. Méndez Echevarría A, García Miguel MJ, Baquero-Artigao F, Del Castillo Martín F. Neumonía adquirida en la comunidad. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Infectología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid
- 2.J. Guerrero Fernandez, J.A. Ruiz Domínguez, J.J. Menéndez Suso,A. Barrios Tascon. Manual de Diagnostico y Terapéutica en Pediatría 5ª Edicion. Hospital Infantil la Paz.
3. Robert W Tolan Jr, MD; Chief Editor: Russell W Steele, MD. *Staphylococcus Aureus* Infection.
4. Pulmonary Infections and Community Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*: A Dangerous Mix?. Natalie Shilo, Caroline Quach. The Montreal Children's Hospital, McGill University Health Center. McGill University, Que'bec, Canada.
5. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Esteban Valverde Molina.



# Fibrosis quística

Autores: Estrella Díaz Gómez, Guadalupe Sevilla Santos, Silvia Cuerda Coronel

Revisor: Alicia Lázaro López

Hospital General Universitario de Guadalajara

## 1. INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ), Mucoviscidosis, Enfermedad Fibroquística del Páncreas o Fibrosis Quistipancréatica, es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que afecta a las glándulas exocrinas del tracto respiratorio, páncreas, hígado, intestino y aparato reproductor.

Es la enfermedad autosómica recesiva potencialmente fatal más frecuente entre las personas de ascendencia europea de raza blanca. Se calcula que 1/2.500-3.000 personas nacidas vivas de raza blanca está afectada de FQ y que el 3% de la población blanca es portadora de la alteración genética responsable de la enfermedad.

Está causada por una delección que ocasiona la pérdida de un residuo de fenilalanina del gen CFRT (gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ) localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2). Esta pérdida disminuye la funcionalidad de la proteína CFRT desencadenando la producción de secreciones anormalmente viscosas y pegajosas que bloquean los conductos de los órganos donde se excretan, a excepción de las glándulas sudoríparas, donde esta alteración genera una pérdida excesiva de cloro y sodio por el sudor.

Como consecuencia, la enfermedad suele caracterizarse por dificultad respiratoria, daño e insuficiencia pancreática, obstrucción intestinal y niveles muy elevados de electrolitos en sudor. La infección crónica y repetida produce inflamación grave y daño pulmonar permanente. Estas circunstancias pueden evolucionar hacia una discapacidad progresiva, que puede conllevar a una insuficiencia respiratoria y a la muerte prematura.

Debido a la ausencia de cura para esta enfermedad, hasta hace poco, el pronóstico de los pacientes era sombrío. Pero con las nuevas líneas de tratamiento, se considera que cerca del 80% superan los 40 años. La esperanza de vida depende de la severidad de la enfermedad y de los órganos afectados. La colonización precoz por *Pseudomonas*, el sexo femenino, síntomas respiratorios e hiperreactividad de las vías respiratorias se asocian a un peor pronóstico.



### ❖ **Manifestaciones:**

La sintomatología de la FQ varía en función de la edad del individuo, el grado en que se ven afectados los órganos y los tipos de infecciones asociadas.

El periodo neonatal se caracteriza por un pobre aumento de peso, obstrucción intestinal por heces densas y voluminosas, íleo meconial y una sudoración excesiva y salada por la pérdida de iones.

En el lactante destaca las alteraciones respiratorias (tos, asma, broncoespasmo o bronconeumonías de repetición) y los síntomas de insuficiencia pancreática que afecta al 85-90% de los pacientes (heces voluminosas, brillantes, adherentes y de olor fétido). Durante el primer año de vida, es cuando se diagnostica la FQ en la mayoría de los pacientes.

Desde la niñez en adelante, la sintomatología es más significativa, apareciendo manifestaciones digestivas y respiratorias en un 85% de los casos. Se aprecia un retraso en el crecimiento por la mala absorción de vitaminas y nutrientes en el tracto gastrointestinal, poliposis nasal, diabetes mellitus y enfermedad hepática. Además, existen problemas de fertilidad. En las fases más avanzadas de la enfermedad, están presentes la bronquiectasia, hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

- Sudoración excesiva: señal de alarma para la detección de la enfermedad. Se acentúa en época estival.
- Enfermedad pulmonar: los pulmones son normales en el momento del nacimiento. Es la viscosidad de las secreciones la que bloquea las vías y conduce a un cúmulo de moco anómalo que facilita el crecimiento bacteriano. Todo ello ocasiona bronquiectasia y hace que la infección sea más difícil de tratar. Los microorganismos implicados más frecuentes son: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus fumigatus* y *Mycobacterium avium* (que no responde a los antibióticos convencionales).
- Enfermedad pancreática:
  - ✓ **Insuficiencia pancreática**: que da lugar a una mala digestión de grasas y proteínas, causando manifestaciones gastroenterológicas como diarrea crónica con esteatorrea, creatorrea y disminución de absorción de vitaminas liposolubles.
  - ✓ **Pancreatitis**: complicación relativamente frecuente (15%). Se produce un daño progresivo e irreversible en el páncreas, a menudo acompañado de inflamación dolorosa. En todos los pacientes con pancreatitis idiopática debe descartarse el diagnóstico de FQ.

- Enfermedad hepática: la bilis producida para facilitar la digestión puede bloquear las vías biliares y dañar los tejidos adyacentes, conduciendo con el tiempo a **cirrosis**. Es una afectación silente y se pone de manifiesto cuando se presentan las complicaciones. La lesión patognomónica es la cirrosis biliar focal y puede evolucionar a cirrosis biliar multilobulillar que se manifiesta con hipertensión portal, varices esofágicas y posible insuficiencia hepática. Además se presenta esteatosis hepática benigna. En el periodo neonatal, la **ictericia neonatal colestásica prolongada** puede ser un signo precoz de FQ.

Analíticamente se observa un aumento leve de transaminasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa.

- Enfermedad gastrointestinal:
  - ✓ **Íleo meconial:** retraso en la expulsión del meconio en el recién nacido.
  - ✓ **Prolapso rectal** (en los lactantes).
  - ✓ **Neumatosis intestinal:** se asocia a afectación pulmonar severa y es signo de mal pronóstico.
  - ✓ **Reflujo gastroesofágico.**
- Enfermedad endocrina:
  - ✓ **Diabetes mellitus:** de aparición tardía (segunda década de vida).
  - ✓ **Falta de vitaminas:** especialmente A,D,E y K. La falta de vitamina D conduce a malabsorción, hipoxia en los huesos y osteoporosis, aumentando el riesgo de sufrir fracturas. Las personas con FQ suelen presentar una malformación denominada “dedos en palillo de tambor”.
- Retraso en el crecimiento: los niños con FQ no logran por lo general, alcanzar el peso y talla considerados normales para su edad. Las causas son diversas e incluyen la infección pulmonar crónica, la mala absorción de nutrientes y el aumento de la demanda metabólica asociada a la afección crónica.
- Infertilidad: se manifiesta tanto en hombres como en mujeres.
- Trastornos articulares: principalmente **artritis episódica** de la FQ y **osteoartropatía hipertrófica pulmonar**, que junto al dolor musculoesquelético comprometen la calidad de vida del paciente. Más comunes en el adulto.

### ❖ **Diagnóstico:**

El diagnóstico de los enfermos de FQ generalmente se confirma durante la lactancia o primera infancia, aunque un 10% escapan a la detección temprana y no son diagnosticados hasta la adolescencia.

### **Criterios de diagnóstico:**

1. Uno o más rasgos fenotípicos característicos.
2. Historia de FQ en hermano o primo hermano.
3. Despistaje neonatal positivo.
4. Evidencia de disfunción del CFRT demostrada por:
  - *Concentración de cloro en sudor elevada en dos o más ocasiones:* nos confirma la enfermedad pero no su grado de severidad ni su pronóstico.
  - *Diagnóstico prenatal:* dirigido a parejas portadoras del gen y a familias que han tenido un hijo con FQ. Posible a partir de la décima semana del embarazo.
  - *Diferencia de potencial nasal:* diferencia de potencia eléctrica anormal de un extremo a otro de la superficie epitelial.

## 2. TRATAMIENTO

Actualmente no existe cura para la FQ, por lo que el fin primordial del tratamiento es disminuir la velocidad del proceso destructivo. El tratamiento es sintomático, se fundamenta en una atención multidisciplinar y se centra en: el control del daño pulmonar, el tratamiento de las infecciones crónicas del aparato respiratorio, asegurar una nutrición adecuada, controlar la aparición de diabetes, promover el ejercicio físico y la fisioterapia respiratoria.

### ❖ **Tratamiento antibiótico:**

La antibioterapia es uno de los factores determinantes para mejorar el pronóstico de la FQ. Se utiliza tanto para combatir la infección bronquial crónica como las exacerbaciones infecciosas. En estos pacientes, el volumen de distribución de los fármacos hidrofílicos (aminoglucósidos y cefalosporinas) está incrementado como consecuencia de la malnutrición y pérdida de tejido adiposo; por ello las dosis utilizadas, especialmente las de los aminoglucósidos, deben ser más altas de lo habitual.

La elección del antibiótico se determinará según el tipo de germen y su sensibilidad con los datos aportados por el antibiograma, y la vía de administración en función de las circunstancias de cada paciente y de la exacerbación: a) oral, principalmente en las exacerbaciones leves o moderadas sin cambio significativo en la función pulmonar; b) intravenosa (iv), en moderadas, graves o enfermos colonizados crónicamente por *P.aeruginosa*; c) inhalatoria, como terapia de mantenimiento o en exacerbaciones agudas leves o moderadas.

Se recomienda la administración previa de broncodilatadores y fisioterapia, la utilización de un compresor de alto flujo (>6-8 litros/min) y de un nebulizador tipo jet (ej: Pari LC®, Ventstream®) o de malla vibratoria (ej: eFlow®rapid, I neb®) que genere el mayor número posible de partículas entre 3-5 µm de diámetro en el menor tiempo posible.

### ❖ **Tratamiento profiláctico:**

El tratamiento antibiótico profiláctico oral para prevenir la colonización es inefectivo (Nivel de evidencia Ia, Grado de recomendación A).

### ❖ **Tratamiento de un cultivo positivo sin exacerbación:**

**Primera infección por *P.aeruginosa* o *S.aureus*:** se debe tratar siempre de forma agresiva para evitar que la infección se haga crónica.

- *P.aeruginosa*: uso ambulatorio de tobramicina o colistimetato sódico en aerosol más ciprofloxacino oral, 3 semanas. Si no se dispone de tobramicina o colistimetato sódico, hospitalizar y tratar como una exacerbación.
- *S.aureus*: Cloxacilina o clindamicina oral, 3 semanas. Si es un SAMR hospitalizar y tratar con vancomicina iv durante 3 semanas.

**Infección endobronquial crónica (IBC):** se define como la presencia de un microorganismo en al menos tres cultivos de esputo durante un periodo de seis meses. El tratamiento tiene como finalidad disminuir la carga bacteriana aunque no se negativice.

- *P.aeruginosa*: tratamientos en ciclos de un mes, seguido de un mes de descanso. Los fármacos más utilizados son Tobramicina (100-200 mg/12h), Gentamicina (80-160 mg/12h) o Colistimetato sódico (1-2 millones de unidades/12h) por vía inhalatoria, en orden de preferencia.
- *S.aureus*: se tratan sólo las exacerbaciones, no la infección crónica.

**Infección intermitente:** se define como la presencia de cultivos positivos en menos de la mitad de las muestras durante 1 año.

- *P.aeruginosa*: uso ambulatorio de colistimetato sódico en aerosol más ciprofloxacino oral 3 semanas. Si no se dispone de colistimetato sódico, hospitalizar y tratar como una exacerbación. Se usa el doble de dosis de colistimetato sódico respecto de la primera infección.
- *S.aureus*: se tratan sólo las exacerbaciones, no la infección crónica. Tratar igual que primera infección.

### ❖ **Tratamiento de las exacerbaciones:**

Debe plantearse la presencia de exacerbación y tomar cultivo de expectoración ante la presencia de dos o más de los siguientes síntomas y signos:

- ✓ Aumento de tos y/o secreciones bronquiales.
- ✓ Cambio en el volumen, apariencia y color de la expectoración.
- ✓ Hemoptisis o expectoración hemoptoica.
- ✓ Aumento de frecuencia respiratoria o de disnea.
- ✓ Nuevos hallazgos en la auscultación pulmonar.
- ✓ Nuevos infiltrados en la radiografía de tórax.
- ✓ Deterioro de las pruebas de función pulmonar (caída de  $EFV_1 \geq 10\%$  y/o reducción de  $\geq 2$  puntos en la saturación de oxígeno).
- ✓ Pérdida de apetito, decaimiento, bajada de peso.
- ✓ Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio.
- ✓ Fiebre.
- ✓ Leucocitosis y/o aumento de la velocidad de sedimentación (VHS).

El paciente debe ser hospitalizado en régimen de aislamiento, tomar cultivo para bacterias, hongos y micobacterias, e iniciar tratamiento antibiótico.

El diagnóstico precoz de estas exacerbaciones es muy importante pues la instauración precoz del tratamiento puede evitar la progresión del daño y/o las complicaciones.

**Paciente con cultivos previos negativos:** Cloxacilina + Amikacina + Ceftazidima hasta los resultados del cultivo. Si es positivo, adecuar tratamiento al microorganismo encontrado y si es negativo, completar 2 semanas de tratamiento.

**Paciente con cultivos previos positivos:** iniciar según resultado del último cultivo:

- *S.aureus meticilin sensible:* Cloxacilina iv 21 días. Se puede cambiar a oral después de la segunda semana.
- *S.aureus meticilin resistente:* Vancomicina iv 21 días. Si es alérgico: Linezolid oral o iv.
- *P.aeruginosa:* Ceftazidima + Amikacina iv, mínimo 14 días.
- *P.aeruginosa resistente a Ceftazidima:* asociar 2 antibióticos según antibiograma.
- *P.aeruginosa multirresistente:* Imipenem o Piperacilina.
- Microorganismos habituales (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus sp*, *Moraxella*, *Streptococcus pyogenes*, etc): usar tratamiento convencional 14 días.

### ❖ **Tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA):**

Producida por *Aspergillus fumigatus* y caracterizada por la inflamación de los bronquios o alvéolos, causando una disminución acelerada de la función pulmonar.

#### **CORTICOIDES A ALTAS DOSIS: son el principal tratamiento.**

- **Prednisona** (0,5-1mg/kg/día): consigue disminuir la aparición de infiltrados pulmonares. No se recomienda su utilización en tratamientos prolongados por sus importantes efectos adversos.

#### **ANTIFÚNGICOS:**

- **Itraconazol:** su uso concomitante con corticoides permite reducir al menos un 50% la dosis del corticoide y hasta un 25% del nivel de IgE sérica, disminuyendo así los efectos adversos.
- **Anfotericina B nebulizada.**

### ❖ **Tratamiento para fluidificar y facilitar las expectoraciones del esputo:**

**FISIOTERAPIA RESPIRATORIA:** facilita la eliminación de las secreciones acumuladas en los bronquios, mejorando la ventilación, previniendo las deformidades y desequilibrios entre la musculatura inspiratoria y espiratoria y reeducando el uso del diafragma. Sin embargo, es necesario que se realice de manera intensa y continuada.

**FÁRMACOS** que disminuyen la viscosidad de las secreciones, alivian la obstrucción de las vías aéreas y favorecen la expectoración:

- **Dornasa  $\alpha$ :** se emplea en niños > 5 años y adultos a dosis inhaladas de 2,5mg/24h. En pacientes  $\geq 21$  años o con una capacidad forzada >85%, pueden realizarse 2 inhalaciones/24h.
- **N-acetilcisteína:** recomendado a dosis de 600mg/24h vo o 200mg/8h vo con ingesta de abundantes líquidos.
- Broncodilatadores:
  - ✓ *Salbutamol y Salmeterol:* agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos.
  - ✓ *Bromuro de ipratropio:* broncodilatador antagonista del receptor colinérgico, que se administra por vía inhalatoria o nasal (en casos de rinitis alérgica). Es muy eficaz en combinación con un broncodilatador  $\beta_2$ -adrenérgico. No estudiado en niños <5 años.

## ❖ Tratamiento de las alteraciones gastrointestinales:

**OBSTRUCCIÓN INTESTINAL:** Los recién nacidos con íleo meconial requieren cirugía, no sucede así en los adultos, cuyo tratamiento se discutirá más adelante.

**INSUFICIENCIA PANCREÁTICA:** Se requiere una suplementación enzimática para lograr minimizar las pérdidas fecales de grasa, vitaminas, proteínas y ácidos biliares para mejorar la digestión y la absorción de los alimentos y vitaminas.

Se administra pancreatina, ajustándose según el grado de esteatorrea y de ingesta alimentaria, permitiendo así una dieta variada y sin restricciones.

- Lactantes: 2000-4000 unidades (UI) de lipasa / 120ml de fórmula o toma de pecho.
- Niños <4 años: 1000 UI/kg/toma.
- Niños >4 años y adultos: 500 UI/kg/peso.

**DESNUTRICIÓN:** El aporte de calorías ha de ser alrededor de 120-150% de las recomendaciones de ingesta diarias, el de proteínas entre 12-15% del valor calórico normal e ingesta normal o algo elevada de grasa (40% del valor total de la dieta). Si fuera necesario, se pueden administrar suplementos calóricos que aportan triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos esenciales, dosis adicionales de vitaminas A, D, E y K a partir de preparados multivitamínicos y suplementos de sal en periodos de fiebre y aumento de la sudoración (1-4 g de sal).

**DIABETES MELLITUS:** Se recomienda tratamiento con insulino terapia.

**OSTEOPOROSIS:** Se previene con suplementos de vitamina D, calcio y bifosfonatos.

**INFECCIONES DE LOS SENOS PARANASALES:** Suelen tratarse con un prolongado régimen de antibióticos. Es frecuente la cirugía para aliviar la obstrucción y la administración de corticosteroides intranasales (fluticasona) para reducir la inflamación.

**TRASPLANTE:** Ofrece una esperanza de alargar la vida del paciente y su calidad de vida, pero es un proceso largo y de elevada mortalidad perioperatoria. Por ello, es un motivo de controversia.

El trasplante pulmonar es la última opción, y se recurre a ella cuando se han agotado los recursos terapéuticos y la función pulmonar está muy deteriorada (en torno a los 30 años de edad). Deben reemplazarse ambos pulmones, si no, las bacterias alojadas en el órgano remanente podrían infectar al que ha sido trasplantado. También puede realizarse un trasplante de páncreas o hígado.

**TERAPIA GÉNICA:** A día de hoy se encuentran abiertas varias líneas de investigación que se centran en el desarrollo de la terapia génica. Esta terapia pretende aplicarse a pacientes de edades tempranas y tiene como objetivo tratar la causa y los síntomas de la enfermedad.

Consiste en administrar a los pacientes una copia del gen CFTR normal incluida en un vector que transporta dicha copia hasta el núcleo de las células afectadas en la FQ, para que éstas comiencen a producir la proteína normal.

### 3. CASOS CLÍNICOS

#### CASO CLÍNICO 1: EXACERBACIONES PULMONARES

##### **a) Motivo del ingreso**

Varón de 22 años y nacionalidad española diagnosticado de FQ, con afectación moderada, que ingresa por disnea y tos de una semana de evolución.

##### **b) Antecedentes personales**

FQ genotipo *F 508 del/F 508 del*, en seguimiento clínico por la Unidad de FQ de Neumología del Hospital Universitario La Princesa (Madrid).

##### **Alergias medicamentosas:**

- Sensibilización a gramíneas y a epitelio de gato.
- Reacción alérgica a piperacilina/tazobactam, con leucopenia y rash.

##### **Trastornos relacionados con la patología:**

- Aspergilosis bronco-pulmonar alérgica con varios brotes, el último en enero 2009.
- Colonización respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SAMR). Primer aislamiento de SAMR: mayo 2010.
- Insuficiencia pancreática.
- Osteopenia en columna lumbar.

##### **Tratamiento habitual:**

- Ejercicio físico escaso.
- Fisioterapia respiratoria: 2 veces/día.
- Fluticasona/salmeterol 50/500 mcg (1 inhalación/12 h).
- Salbutamol 100 mcg/dosis (4 inhalaciones previas a la nebulización de suero hipertónico).
- Aerosolterapia mediante dispositivo eFlow® Rapid con solución salina hipertónica 7% + hialuronato de sodio 0,1% (10 mL/12 h).
- Colistina nebulizada 1 MUI/12 h.
- Dornasa alfa 2.500 U (1 inhalación/día).
- Azitromicina 500 mg/48 h.
- Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h (si fiebre y signos de infección respiratoria)
- Pancreatina 10.000 UI (5-6-5-6 cáps.).
- Complejo multivitamínico Biominol A®: 36 gotas/día.
- Acetato de alfa-tocoferol 400 mg/día.
- Retinol palmitato/ergocalciferol (10 gotas/día).
- Calcio carbonato/colecalciferol (1 comp./12 h).
- Ácido alendrónico 70 mg/semana.
- Nutrición enteral polimérica hiperproteica hipercalórica sin fibra (2-3 frascos/día).



## c) Evolución clínica y tratamiento

### Descripción del caso:

El paciente acude a la consulta de Neumología para revisión rutinaria. Presenta tos, expectoración de coloración verdosa (80-100 mL) y disnea de grandes esfuerzos desde la semana previa. Refiere pérdida de 2 kg de peso en los últimos 2 meses.

Se comprueba que el cumplimiento de la aerosolterapia con colistina es mínimo y que la adherencia a la antibioterapia oral con azitromicina y amoxicilina/clavulánico es baja. Tras objetivarse insuficiencia respiratoria, se decide ingreso hospitalario.

### Exploración física:

- Peso: 55 kg. Talla: 176 cm. IMC: 17,7 kg/m<sup>2</sup>.
- Saturación de oxígeno basal: 96%. Frecuencia Cardíaca (FC): 94 lpm. Frecuencia Respiratoria (FR): 12 rpm.
- Auscultación pulmonar: crepitantes inspiratorios en tercio inferior de ambos campos anteriores.
- Auscultación cardíaca: normal.
- Exploración de abdomen: sólo destaca la presencia de ruidos hidroaéreos positivos.

### Pruebas complementarias al ingreso:

Analítica. Se observaron los siguientes parámetros analíticos alterados: hemoglobina: 12,8 g/dL; leucocitos: 10.380/mcL (neutrófilos: 73,3%; linfocitos: 18,4%; eosinófilos: 0,7%); plaquetas: 413.000/mcL; fibrinógeno: 675 mg/dL; GOT/AST: 100 UI/L y GPT/ALT: 45 UI/L; colesterol: 58 mg/dL; hierro: 25 mcg/dL y saturación de transferrina: 8%; Ig G: 2.280 mg/dL e Ig A: 371mg/dL.

Los niveles de tobramicina estaban en rango (13 mcg/mL).

### Espirometría y pletismografía:

- ✓ Capacidad Vital Forzada (FVC): 3.700 mL (**68%**).
- ✓ Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1): 1.940 mL (**44,5%**).
- ✓ Relación FEV1/FVC: **52,4%**.
- ✓ Capacidad pulmonar total (TLC): 6.320 mL (90,5%)
- ✓ Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO): 11,99 (101%)
- ✓ Coeficiente de transferencia de monóxido de carbono (KCO): 2,54 (149%).

[Nota: en **negrita** se especifican los valores que no se encuentran dentro del rango de normalidad].

Radiografía de tórax: Bronquiectasias difusas en ambos hemitórax. Consolidación en lóbulo inferior izquierdo con signos de hiperinsuflación pulmonar.

Exudados respiratorios: Esputo:

- ✓ *Pseudomonas fluorescens/putida* sensible a imipenem y tobramicina.
- ✓ SAMR sensible a gentamicina, vancomicina, levofloxacino, cotrimoxazol, fosfomicina y linezolid.
- ✓ Escasas UFC de *Candida albicans*.

**Evolución:**

Se instaaura oxigenoterapia, fisioterapia respiratoria y tratamiento con prednisona 10 mg/día y antibioterapia intravenosa (linezolid 600 mg/12 h, ceftazidima 2 g/8h y tobramicina 400 mg/24 h), además de su tratamiento habitual.

Tras 2 semanas de ingreso hospitalario, se normalizan todos los parámetros analíticos, excepto los siguientes: hemoglobina (11,5g/dL), hematocrito (37,3%), hemoglobina corpuscular media (HCM) (24,7 pg), velocidad de sedimentación globular (VSG) (29 mm/h); colesterol (91mg/dL) y vitamina D (56,4 mcg/L).

El paciente expectora aproximadamente 30 mL.. Mejora la función pulmonar, objetivándose los siguientes valores:

❖ Espirometría: FVC: 4.070 mL (**80%**); FEV1: 2.550 mL (**59,3%**) y FEV1/FVC: **62,7%**.

❖ Exudados respiratorios:

✓ Esputo:

- *Pseudomonas aeruginosa*: sensible a todo excepto a ciprofloxacino.
- Abundantes UFC de *Candida albicans*.
- SAMR negativo

✓ Exudado faríngeo:

- SAMR: sensible a gentamicina, vancomicina, levofloxacino, cotrimoxazol y fosfomicina.

✓ Exudado nasal:

Control de portadores de SAMR: negativo.

Dada la evolución favorable del paciente tras 14 días de tratamiento antibiótico, es dado de alta.

**Juicio diagnóstico:** Exacerbación pulmonar por colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y SAMR.

**Recomendaciones y tratamiento pautado al alta:** Mantener tratamiento habitual y añadir:

- Ejercicio físico diario leve-moderado.
- Dieta hipercalórica.
- Omeprazol 20 mg/día.
- Prednisona 10 mg/día.
- Mantener durante 7 días más la antibioterapia vía IV:
  - Ceftazidima 2 g/8h (diluidos en 100 mL de suero fisiológico 0,9%)
  - Tobramicina 400 mg/24 h (diluidos en 500 mL de suero fisiológico 0,9%)
  - Linezolid 600 mg/12 h
  - Cuando finalice el tratamiento intravenoso, comenzar con Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h de manera indefinida.

## d) Discusión

La terapia pautada a este paciente se corresponde con las recomendaciones actuales para el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares graves de la FQ por *Pseudomonas aeruginosa*:

La administración intravenosa de dos antibióticos, como una cefalosporina de tercera generación (ej: ceftazidima) y un aminoglucósido (ej: tobramicina) supone una asociación sinérgica que minimiza el desarrollo de posibles resistencias.

El colistimetato de sodio no suele administrarse por vía IV, ya que no presenta gran eficacia *in vivo* y es nefrotóxico.

No se recomienda utilizar ciprofloxacino si existen otras opciones terapéuticas, a fin de reservarlo para su empleo por vía oral. No debe emplearse durante más de 21 días, debido al riesgo del desarrollo de resistencias.

Una buena alternativa de administración oral es la asociación de amoxicilina/clavulánico. En caso de resistencia o intolerancia, pueden emplearse quinolonas. La alternativa a éstas es cotrimoxazol y/o fosfomicina.

La adición de antibióticos inhalados activos frente a *Pseudomonas aeruginosa* a la antibioterapia sistémica, parece mejorar la función pulmonar y aumentar la efectividad del tratamiento de las exacerbaciones. Algunas guías establecen que no existe suficiente evidencia para determinar su beneficio/riesgo clínico cuando se emplea el mismo antibiótico tanto por vía inhalatoria como IV.

La baja adherencia de la aerosolterapia con colistina en este paciente puede derivar en la aparición de resistencias. Una alternativa eficaz consiste en la administración de aztreonam nebulizado 75 mg (3 veces/día), durante ciclos de 28 días, alternando con tobramicina inhalada 300 mg/12 h.

Para el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares causadas por SAMR, se recomienda el empleo de vancomicina IV o linezolid durante 21 días.

## CASO CLÍNICO 2: MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

### **a) Motivo del ingreso**

Paciente de 13 años de edad diagnosticada de FQ en 2008. Refiere estreñimiento de 5 días de evolución con ausencia de deposición, acompañado de dolor abdominal y distensión. El aporte de fibra en la dieta es moderado y la ingesta hídrica es adecuada (3L diarios).

### **b) Antecedentes personales**

- Infecciones respiratorias de repetición (cada mes o mes y medio) que requieren tratamiento antibiótico de 3 semanas de duración (cefuroxima, amoxicilina, azitromicina o claritromicina), así como nebulizaciones de suero fisiológico, mucolíticos y corticoides.
- Asma persistente acompañada de síntomas de rinitis (2006)
- Dermatitis atópica desde la infancia que ha requerido tratamiento tópico con corticoides, antifúngicos, inmunosupresores y otros compuestos.
- Osteoporosis lumbar desde 2009.
- Numerosos episodios de abdominalgia desde 2009 con irradiación hacia la región periumbilical y pirosis.
- Episodios aislados de estreñimiento con distensión abdominal de corta duración.
- Esteatorrea desde 2010 que requiere aporte exógeno con enzimas pancreáticas.

#### **TRATAMIENTO HABITUAL:**

Fluticasona 100 mcg 2 inh./12h, Mometasona 1 inh./12h, Montelukast 10 mg/24h, Tacrólimus 0,1% 1 aplicación/12h, Brentan® (hidrocortisona + nitrato de miconazol) en las exacerbaciones y champú de Ciclopirox, carbonato de calcio 1500 mg/colecalciferol 400UI 1 comp./24 h, pancreatina 10.000 UI (3-4-3-4 cáps.), Vitamina A (50.000 UI/día)

### **c) Evaluación clínica y tratamiento**

#### **Exploración física:**

Buen estado general. Buen color de piel y mucosas. Bien hidratada y perfundida.

Abdomen: blando y depresible. No masas ni megalias. Dolor a palpación y distensión.

Resto de la exploración normal.

#### **Pruebas complementarias:**

Se realiza análisis de sangre con hemograma, bioquímica con perfil hepático, estudio de coagulación y perfil tiroideo, que son normales.

Los parámetros bioquímicos del análisis nutricional (albúmina, proteínas totales, colesterol total y transferrina) fueron normales. Sin embargo, las variables antropométricas (peso, talla, IMC) han empeorado desde hace un año.

| FECHA          | PESO (Kg) | PERCENTIL | TALLA(cm) | PERCENTIL | IMC   |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Febrero 2011   | 46,6      | 75        | 155       | 78        | 19,4  |
| Abril 2011     | 47,4      | 75        | 154,5     | 78        | 19,86 |
| Mayo 2011      | 45,8      | 65        | 154,5     | 77        | 19,19 |
| Octubre 2011   | 46,1      | 60        | 155       | 74        | 19,19 |
| Noviembre 2011 | 45,6      | 51        | 155       | 60        | 19,23 |
| Febrero 2012   | 45,4      | 45        | 156       | 60        | 18,74 |

### **Tratamiento y evolución:**

Se instaure pauta de desimpactación con macrogol (10 sobres diarios) y 1 supositorio de glicerina, mejorando la sintomatología a las 24 h. En ese momento se inicia pauta descendiente llegando a 2 sobres diarios, obteniendo una deposición normal durante varios días.

A partir de entonces, comienza con diarrea de 6 deposiciones líquidas escasas, refiriendo sensación de dolor al final de la evacuación. No presenta náuseas ni vómitos. Se disminuye la dosis de macrogol a 1 sobre diario, aumentando a 2 sobres diarios en caso de nuevo cuadro de impactación.

Debido a la pérdida de peso de la paciente y a los problemas de malabsorción relacionados con la enfermedad, se añaden a la dieta suplementos dietéticos hipercalóricos e hiperproteicos, específicos para hiperglucemia (Diben®).

La pauta de pancreatina se mantiene en 3-4-3-4 cápsulas, incrementándose en 1 cápsula en caso de toma entre comidas de snacks o algún alimento rico en grasas.

Se mantiene la dosis de vitamina A.

## **d) Discusión**

La FQ es una enfermedad genética que produce complicaciones a muchos niveles, siendo un ejemplo claro el caso presentado. Nos hemos centrado en las complicaciones digestivas, por ser el motivo de ingreso de consulta de la paciente.

El cuadro de impactación fecal a estas edades recibe el nombre de síndrome de obstrucción intestinal distal y no tiene una incidencia elevada, aproximadamente 10-20% de los pacientes. Los laxantes recomendados por algunas guías para su tratamiento son: aceites minerales, lactulosa, polietilenglicol (macrogol) y amidotrizoato sódico y de meglumina. En este caso, se ha empleado macrogol a dosis diarias superiores a las recomendadas (8 sobres diarios, un máximo de tres días), por no control del cuadro con la dosis máxima recomendada.

Por otro lado, vemos que llega un momento de su vida en el que desarrolla insuficiencia pancreática (presente en el 85-90% de los pacientes) y a partir de entonces es necesario el aporte externo de pancreatina. Como se ha dicho anteriormente, las dosis recomendadas son de 500 U.I./Kg/toma por lo que las dosis empleadas en el momento del episodio se encuentran un poco por encima de las recomendaciones (658-880 UI por Kg/ toma), coincidiendo el aporte superior con las comidas principales del día.

Necesita aporte de vitaminas liposolubles (A y D) y suplementos nutricionales debido a la mala absorción que padece, afección muy frecuente en niños que padecen esta patología. El tratamiento de dichos déficits se ha realizado como indican las guías, incluyendo suplementos especiales para descompensación glucémica, ya que una complicación típica de la enfermedad es el desarrollo de diabetes mellitus.

## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Roncero Poncela M, Beltrán Bengoechea B, Galán Santamaría P, Lama More R.A., López Puchón S, Suárez Cortina L et al. Libro Blanco de Atención a la Fibrosis Quística. Ed. Federación Española contra la Fibrosis Quística. Valencia, 2001.
2. Guía Clínica Fibrosis Quística. Ministerio de Salud. Santiago: Minsal, 2007.
3. Cobos Barroso N. et al. Monografías en Neumología, Fibrosis Quística. Ed. Neumología y Salud. Zaragoza, 2008.
4. Guía clínica fibrosis quística del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de la Presidencia de la República del Paraguay. Ed. UNICEF - JICA. Paraguay, 2009.
5. Máiz Carro L. et al. Manual de Bronquiectasias. Ed. Adalia Farma. Madrid, 2009.
6. Uberos Fernández J. et al. Estreñimiento en niños y adolescentes. Sociedad Española de pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP); 2011
7. sefq.es. [internet] España: Sociedad Española de Fibrosis Quística; c 1990-2009. [consultado 01/03/2012]. Disponible en <http://www.sefq.es>
8. Fundacionfibrosisquistica.org. [internet] España: Fundación Sira Carrasco para ayuda a la fibrosis quística. [actualizado marzo 2012; citado 01 marzo 2012]. Disponible en <http://www.fundacionfibrosisquistica.org>.
9. Sharma G D. Cystic Fibrosis. [internet]. New York: Medscape Reference. [actualizado 1 diciembre 2011; citado 01 marzo 2012]. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/1001602-overview>.
10. National Human Genome Research Institute. Bethesda, Maryland. 2012 [actualizado 27 septiembre 2011; citado 1 marzo 2012]. Disponible en <http://www.genome.gov/10001213>.
11. Simon R H. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. Uptodate 2012. [consultado 01/03/2012]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
12. Simon R H. Cystic fibrosis: Antibiotic therapy for lung disease. Uptodate 2012. [consultado 01/03/2012]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
13. Katkin J A. Cystic fibrosis: Clinical manifestations of pulmonary disease. Uptodate 2012. [consultado 01/03/2012]. Disponible en <http://www.uptodate.com/>

# Tuberculosis, ¿enfermedad reemergente?

Autores: Alicia Escudero Brocal, Diana Barreira Hernández, María Mejía Recuero

Revisor: Ana María Mulet Alberola

Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

## 1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa transmisible causada por especies del género *Mycobacterium* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) que se caracteriza por una evolución crónica y formación de granulomas. Su localización es preferentemente pulmonar aunque puede afectar a cualquier órgano, denominándose tuberculosis extrapulmonar, más frecuente en niños e inmunodeprimidos.

Es una de las causas de morbilidad más importante a nivel mundial. La tasa de incidencia en España en 2007 fue de 30 casos por 100.000 habitantes, cifra superior a la de los países de su entorno socioeconómico. Esta situación se debe en parte a la elevada prevalencia de pacientes con VIH y adictos a drogas por vía parenteral y a los movimientos migratorios consecuencia de la globalización del siglo XXI que plantean nuevos retos a la salud pública (1).

Las micobacterias son bacilos gram positivos, ácido-alcohol resistentes (BAAR), inmóviles, no esporulados. Al ser inhalados alcanzan los alvéolos pulmonares, son fagocitados por macrófagos donde se reproducen y se liberan al medio extracelular. A través de la vía linfática llegan hasta los ganglios del mediastino y desde la sangre alcanzan otros órganos (sistema retículo endotelial y órganos bien oxigenados). El paciente tuberculoso con capacidad contagiante se denomina bacilífero (expulsa bacilos junto con las partículas de secreción respiratoria).

La clínica de la tuberculosis pulmonar es inespecífica. Los signos y síntomas pueden aparecer de forma tardía cuando el enfermo ya es contagioso. Debe sospecharse ante la presencia de síndrome febril de origen desconocido, o tos y expectoración de más de tres semanas de duración, especialmente si es hemoptoica.

La tuberculosis activa se diagnostica por detección de los bacilos en esputo o broncoaspirado, con el cultivo de muestra biológica, mediante métodos radiológicos, con la prueba de la tuberculina o intradermoreacción de Mantoux o técnicas de determinación de gammainterferón.

## 2. TRATAMIENTO

### a) Objetivo

Los objetivos del tratamiento antituberculoso son eliminar el bacilo y evitar la aparición de resistencias.

### b) Recomendaciones

Los fármacos indicados en el tratamiento de la tuberculosis se describen en la siguiente tabla (2,3):

Tabla 1: Fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis

|                     | FARMACODINAMIA                                                                                                                                                                | FARMACOCINÉTICA                                                                                                                                                                        | EFFECTOS SECUNDARIOS                                                                                  | POSOLÓGIA                                                                        |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Isoniazida</b>   | Bactericida. Inhibe la biosíntesis de los ácidos micólicos.<br>Actúa sobre granulomas caseificantes y cavernas tuberculosas                                                   | Absorción oral. Reducida con la administración de alimentos<br>Atraviesa la placenta.<br>Metabolismo hepático ( <i>toxicidad en acetiladores lentos</i> ).<br>Eliminación renal 75-95% | Hepáticos.<br>Neurológicos (profilaxis con vitamina B <sub>6</sub> ).<br>Hipersensibilidad.           | 5-10 mg/kg/día<br>Dosis máxima diaria (DMD) 300 mg<br>450mg /día si > 90kg       |
| <b>Rifampicina</b>  | Bactericida. Inhibe RNA polimerasa.<br>Actividad sobre bacterias intracelulares y extracelulares.<br>Uso en pautas de corta duración.<br>Desarrolla resistencias rápidamente. | Absorción oral.<br>Atraviesa barrera hematoencefálica.<br>Metabolismo hepático ( <i>potente inductor enzimático del citocromo P450</i> )<br>Eliminación biliar 65%.                    | Dermatológicos<br>Gastrointestinales<br>Hepáticos<br>Hematológicos (leucopenia, trombopenia, anemia). | 10 mg/kg/día (8 a 12)<br>DMD 600 mg                                              |
| <b>Pirazinamida</b> | Desconocida. Actúa sobre los bacilos en división en interior de macrófagos.                                                                                                   | Absorción oral.<br>Atraviesa barrera hematoencefálica.<br>Metabolismo hepático.<br>Eliminación renal 70%.                                                                              | Hepáticos.<br>Articulares.<br>Hiperuricemia ( <i>precaución en insuficiencia renal grave</i> ).       | 25 mg/kg<br>DMD 2 g                                                              |
| <b>Etambutol</b>    | Desconocida. Suprime proliferación de bacilos resistentes a isoniazida, Altera la biosíntesis de la pared celular.                                                            | Absorción oral.<br>Metabolismo hepático.<br>Eliminación renal 75%.                                                                                                                     | Neuritis óptica ( <i>realizar test de agudeza visual y discriminación de colores</i> )                | 25 mg/kg<br>En niños:<br>Inducción 20 mg/kg<br>Mantenimiento 15 mg/kg<br>DMD 2 g |



En población pediátrica se recomiendan las mismas pautas que en adultos si no hay contraindicaciones específicas.

En tuberculosis pulmonar y extrapulmonar no tratadas previamente los regímenes actualmente recomendados son (1, 4):

Tabla 2: Regímenes de tratamiento recomendados

|                   | FASE INICIAL                                                        | FASE DE MANTENIMIENTO                                                                                                                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Preferente</b> | Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol* diarios, 2 meses | Isoniazida, rifampicina diarios, 4 meses                                                                                                                |
| <b>Opcional</b>   | Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol* diarios, 2 meses | Isoniazida, rifampicina diarios, 7 meses. En tuberculosis con cavitación en radiografía y/o cultivo positivo a los dos meses de iniciar el tratamiento. |

\*Etambutol se puede sustituir por estreptomicina. Etambutol es prescindible si: baciloscopia negativa, no enfermedad pulmonar extensa, enfermedad extrapulmonar grave, ni infección por el VIH o tasa de resistencia a isoniazida inferior al 4%.

### Tratamiento en situaciones especiales (1,4):

- ❖ Insuficiencia hepática grave: monitorizar función hepática y retirar uno de los tres fármacos más hepatotóxicos, preferiblemente pirazinamida.
- ❖ Fallo renal: ajustar dosis si aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min. En hemodiálisis administrar el tratamiento 3 veces a la semana, siempre después de hemodiálisis.
- ❖ Meningitis y pericarditis tuberculosa: uso de corticosteroides en las primeras semanas del tratamiento.

Tabla 3: Régimen terapéutico recomendado en ciertas situaciones especiales

|                                                                     | FASE INICIAL                                                       | FASE DE MANTENIMIENTO                     |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Gota, insuficiencia hepática grave, coinfección VIH</b>          | Isoniazida, rifampicina y etambutol diarios, 2 meses               | Isoniazida, rifampicina diarios, 7 meses  |
| <b>Meningitis tuberculosas</b>                                      | Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol diarios, 2 meses | Isoniazida, rifampicina diarios, 10 meses |
| <b>Silicosis, espondilitis tuberculosa con afectación neuronal.</b> | Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol diarios, 2 meses | Isoniazida, rifampicina diarios, 7 meses  |

Manejo reacciones adversas más frecuentes

- ❖ Intolerancia gastrointestinal: Principalmente al inicio de tratamiento. Debe descartarse toxicidad hepática. Se recomienda cambiar el horario de administración y tomar la medicación con alimentos. Si persiste, administrar omeprazol o metoclopramida, en toma distinta a la del antituberculoso, durante un breve periodo de tiempo hasta tolerar el tratamiento. En situaciones más complicadas puede usarse medicamentos intravenosos intentando pasar a tratamiento oral lo antes posible.
- ❖ Toxicidad hepática: Son factores de riesgo la edad y el consumo de drogas hepatotóxicas. Más frecuentemente relacionada con isoniazida, rifampicina/rifamicinas y pirazinamida. En alteración hepática leve (aumento de transaminasas de 3 a 5 veces su valor normal (VN)), no retirar ni disminuir el tratamiento ya que suelen recobrarse los VN. Realizar controles más frecuentes para detectar posible empeoramiento. En toxicidad hepática grave (AST>3 veces VN y síntomas hepáticos o AST>5 veces VN sin síntomas hepáticos), después de descartar otras causas, retirar el tratamiento durante una semana o cambiar por terapia antituberculosa con  $\geq 3$  fármacos no hepatotóxicos. Si decide retirarse la medicación, cuando los niveles de AST vuelven a encontrarse en  $< 2$  veces su VN, puede reintroducirse los fármacos uno a uno empezando primero por la rifampicina o rifabutina. Si no aparecen síntomas y no existe elevación de AST, reintroducir en intervalos de una semana la isoniazida y posteriormente la pirazinamida. Tras mejora clínica y analítica se debe reintroducir lentamente el tratamiento de primera línea, identificando el medicamento responsable de la hepatotoxicidad y cambiándolo por otro de menor toxicidad (5).

Tratamiento tuberculosis resistente (6,7)

Se define tuberculosis resistente como aquella en que las cepas aisladas del paciente son resistentes (in vitro) al menos a isoniazida y rifampicina.

Todo régimen de tratamiento debe consistir en al menos cuatro fármacos a los que el paciente es susceptible, con una administración idealmente diaria, durante un mínimo de 18 meses de duración. El paciente debe seguir una pauta de Terapia Directamente Observada.

Fármacos de segunda línea que se pueden incluir para completar un régimen:

- ❖ Fármacos inyectables: estreptomina, amikacina o kanamicina.
- ❖ Fluorquinolonas: moxifloxacino y levofloxacino.
- ❖ Linezolid (8) (la principal limitación es su toxicidad acumulativa)
- ❖ Otros: protionamida, cicloserida, tioacetazona, clofamicina o Ácido paraamino salicílico.

### Retratamientos

Hablamos de **retratamiento** para definir aquellos casos que han recibido antituberculosos al menos durante un mes, excluyendo quimioprofilaxis. Se incluyen recidivas, tratamientos tras abandono, fallos terapéuticos y otros casos, como los crónicos.

El principal problema derivado de los retratamientos es la aparición de resistencias, principalmente a la isoniazida. Por este motivo, es conveniente conocer la sensibilidad de las cepas. Cuando el abandono del tratamiento no es superior a un mes, y el seguimiento fue regular hasta ese momento, se puede instaurar el mismo tratamiento hasta completar régimen. Si la interrupción fuera superior a un mes o hubiese constancia de una baciloscopia positiva durante la interrupción, se comienza de nuevo el régimen de inicio.

### Coinfectados por VIH

Los regímenes de tratamiento antituberculoso recomendados en coinfectados por VIH son los mismos que en población general. Sin embargo, en pacientes con tratamiento antirretroviral (TAR) es necesario un ajuste en la farmacoterapia para evitar toxicidad e interacciones entre ambas terapias.

Las interacciones más relevantes son:

- ❖ Rifampicina-inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN): la rifampicina induce el metabolismo de los ITINN provocando una disminución de sus concentraciones plasmáticas. La farmacocinética de nevirapina se ve más afectada que la de efavirenz. No existen datos sobre el uso de etravirina (9,10).
- ❖ Rifampicina-Inhibidor de la Proteasa potenciado (IP/r): su uso concomitante está contraindicado. Sustituir rifampicina por rifabutina es una estrategia no exenta de riesgos ya que no se ha establecido la dosis óptima de rifabutina en estos casos. Algunos expertos recomiendan emplear 150 mg de rifabutina al día ó 300 mg tres veces por semana en pacientes con CD4 <100 células/mm<sup>3</sup> tratados con IP/r (utilizando éstos a las dosis habituales). En ellos no debe emplearse la pauta de rifabutina dos veces por semana por el elevado riesgo de aparición de resistencia a rifamicinas. Se recomienda monitorizar los niveles de rifabutina y realizar un estrecho seguimiento de su eficacia/toxicidad, especialmente de la neutropenia.
- ❖ Rifampicina-Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN): es la combinación con menos interacciones, pero regímenes de TAR basados exclusivamente en combinaciones de ITIAN sólo se recomiendan cuando no es posible el uso de ITINN, IP/r, ni de inhibidores de la integrasa. Además, no se disponen de datos de eficacia y seguridad del TAR basado en ITIAN administrado junto a rifampicina.

- ❖ Rifampicina-Antagonistas del receptor CCR5 (maraviroc) e inhibidores de la integrasa del virus (raltegravir): podría ser eficaz siempre y cuando se doble la dosis de éstos últimos, pero no hay suficiente evidencia científica para afirmarlo. Por este motivo, y por el elevado coste de la dosis de 1600 mg/día, el uso de raltegravir en pacientes con tuberculosis debe considerarse alternativo.

Por tanto, se recomienda utilizar rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol siempre y cuando el TAR conste de dos ITIAN en combinación con efavirenz, nevirapina o enfuvirtida. Si esta combinación no es posible, se puede considerar el empleo de otras pautas de tratamiento basadas en raltegravir (duplicando la dosis según las agencias reguladoras) o maraviroc u otras estrategias como el uso de rifabutina con un IP/r (grado de evidencia C-III) (9).

### 3. CASOS CLÍNICOS

#### CASO CLÍNICO 1.

##### **a) Motivo de ingreso:**

Varón rumano, 23 años. Acude a Urgencias por picos febriles de varios días de evolución, malestar general y disnea.

##### **b) Antecedentes personales:**

No alergias medicamentosas conocidas. VIH desde los 6 años (no disponible carga viral ni nivel de CD4). Ingresó por derrame pleural izquierdo (sospecha de tuberculosis) hacía 2 años. VHB positivo sin tratamiento activo. Fumador de 10 cigarrillos/día. Se encontraba en Cuenca de vacaciones. Difícil anamnesis.

Tratamiento domiciliario establecido en Rumanía: saquinavir/ritonavir (1000mg/100mg cada 12 horas), abacavir/lamivudina (600mg/300mg)/día, rifampicina 600mg/24 horas, isoniazida 300mg/día y piridoxina 300mg/día.

##### **c) Evolución clínica y tratamiento:**

Presenta derrame pleural bilateral, y neumonía de origen tuberculoso diagnosticándose de SIDA. No adenopatías de tamaño significativo. Se procede al ingreso en medicina interna del paciente y aislamiento. Requirió tratamiento con piperacilina/tazobactam 4g/8 horas, aerosoles de salbutamol y oxígeno en gafas nasales en Urgencias. Continúa con tratamiento domiciliario desde el primer día de ingreso. Al segundo día se inicia nutrición enteral (NE).

Al cuarto día, se sustituye saquinavir/ritonavir por raltegravir 400mg/12h y se prescribe sulfametoxazol/trimetoprim como profilaxis de *Pneumocystis carini*, claritromicina 500mg/12h ante posible neumonía atípica y por su actividad frente a *M. avium*, y aciclovir por reactivación de herpes zoster. TAC torácico evidencia lesiones nodulares en lóbulos pulmonares superiores inespecíficas radiológicamente aunque probablemente de causa infecciosa (Tuberculosis y Aspergilosis) dada su distribución. Por ello se pauta amfotericina B liposomal (ABL) 250mg/24h. Mientras se le realiza ECO abdominal presenta parada cardiorrespiratoria (PCR) que obliga a recuperación cardiopulmonar avanzada. Es trasladado a UCI requiriendo ventilación mecánica. En la exploración se evidencia taquicardia ventricular, abdomen blando y depresible sin ruidos, tonos rítmicos cardíacos, no soplos. Ecocardiograma: ventrículo izquierdo no dilatado con engrosamiento severo de la pared del mismo y disminución del ventrículo derecho originando disfunción ventricular global moderada. Juicio clínico: cardiopatía VIH vs hipertrófica. Ingresa en UCI prescribiéndose levofloxacino 500mg/12h, cefotaxima 2g/8h además de claritromicina, y sustituyéndose ABL por caspofungina 70mg día 1, y 50mg días posteriores, como tratamiento empírico de infección fúngica posteriormente confirmada en hemocultivos (*C. Albicans*). Al sexto día se sustituye la NE por Nutrición parenteral total y a pesar de la administración de diuréticos y coloides el paciente presenta balances hídricos positivos.

Al octavo día, ante carga viral elevada (49000copias/ml) y el nivel de CD4 (29cél/s/mm3) se asoció a abacavir/lamivudina y raltegravir, darunavir/ritonavir (600mg/100mg cada12h), y se sustituyó rifampicina por rifabutina 150mg/día añadiéndose etambutol 800mg/24h a isoniazida y piridoxina. En la exploración se observa abdomen duro y dolor a la palpación con ausencia de ruidos, hepatoesplenomegalia y edemas generalizados. Al noveno día del ingreso el paciente fallece tras PCR.

### **d) Discusión:**

Al ingreso el paciente llevaba pautado un IP/r (saquinavir/ritonavir) con rifampicina. En estos casos, y cuando la combinación de dos ITIAN con efavirenz, nevirapina o enfuvirtida no es posible, GESIDA/PNS 2012 recomienda emplear regímenes de TAR basados en raltegravir o maraviroc, o el uso de rifabutina con el IP/r. Ante esta interacción y el riesgo de hepatotoxicidad de la asociación (10), el farmacéutico recomendó al médico responsable del paciente revisar el tratamiento, y sustituir rifampicina por rifabutina a dosis de 150mg/día ajustándola posteriormente en función de los CD4. A los dos días saquinavir/ritonavir fue sustituido por raltegravir 400mg/12h. No se duplicó la dosis de raltegravir a 800mg/12h, tal y como marca ficha técnica, por la cardiopatía existente (11) (el riesgo de miopatía aumenta con raltegravir). Ante esto se recomendó sustituir rifampicina por rifabutina nuevamente ya que rifampicina disminuye los niveles plasmáticos de raltegravir. Se monitorizó la función hepática por la alteración hepática existente, y por ser VHB positivo.

Tras obtener la carga viral (49000 copias/ml) y los CD4 (49cél/mm<sup>3</sup>), el internista asoció darunavir/ritonavir, se sustituyó rifampicina por rifabutina, y se añadió etambutol tal como recomiendan las guías (9). La dosis de rifabutina a prescribir recomendada por el farmacéutico fue 150mg/día teniendo en cuenta los CD4 y la probabilidad de fracaso del tratamiento antituberculoso si se administraba 3 veces por semana.

Debido a la acción inductora del citocromo P-450 por la rifampicina, los niveles plasmáticos de claritromicina pueden disminuir, perdiendo efectividad. Así mismo, la claritromicina está contraindicada en casos de hipocalcemia (manifiesta en el paciente), y su asociación con rifabutina puede aumentar el riesgo de uveítis (2,12). Por ello, en UCI monitorizaron los síntomas oculares y los niveles plasmáticos de calcio.

La administración conjunta de inductores enzimáticos como rifampicina con caspofungina obliga, según ficha técnica (2,13), a considerar un aumento de la dosis diaria de caspofungina a 70 mg en pacientes adultos, tras la dosis de carga de 70 mg. En este caso se administraron dosis de 50mg/día.

La monitorización farmacocinética de los niveles plasmáticos de los antibióticos en el paciente hubiera facilitado la correcta dosificación del tratamiento.

Una vez obtenidos los resultados del broncoaspirado positivo para *C. Albicans* sensible a fluconazol se recomendó la sustitución de caspofungina por fluconazol no siendo aceptada tal recomendación.

## CASO CLÍNICO 2

### **a) Motivo de ingreso:**

Mujer extranjera, 23 años, acude a urgencias con tos, expectoración verde amarillenta, fiebre de hasta 40° C y dolor pleurítico en costado derecho de dos semanas de evolución. Recibió tratamiento con analgésicos y amoxicilina/clavulánico de forma irregular.

### **b) Antecedentes personales:**

No RAM conocidas ni hábitos tóxicos. Portadora de VHB. Antecedentes familiares: madre fallecida de tuberculosis.

### **c) Evolución clínica y tratamiento:**

#### **Exploración física al ingreso:**

Buen estado general, consciente y orientada. Eupnéica con FC 110 lpm, T<sup>a</sup> 39.8°C y TA 120/70. Rítmica sin soplos cardíacos, con murmullo vesicular conservado y crepitantes en hemitórax derecho. Abdomen y extremidades normales.

#### **Pruebas complementarias realizadas:**

Analítica: Hemograma y coagulación normales, bioquímica normal excepto: Glucosa 70 mg/dl, LDH 356 U/L y PCR 78.9 mg/L. Orina normal y más de 100 BAAR por línea (BAAR/L) en frotis de esputo.

Mantoux positivo. Serología infecciosa positiva para: HBsAg, ANTI-Hbe y ANTI-HBc. Ag Legionella y Neumococo en orina negativos.

Rx de tórax: infiltrado en el lóbulo superior y medio del pulmón derecho.

TAC torácico: infiltrado mixto al mismo nivel, cavitaciones y derrame pleural en hemitórax derecho.

La paciente ingresó en Medicina Interna con aislamiento respiratorio ante la sospecha diagnóstica de tuberculosis pulmonar. Se inició tratamiento con: rifampicina 600mg, pirazinamida 1500mg, isoniazida 250mg en ayunas y etambutol 1200mg en comida. Tras diez días de tratamiento la paciente bacilífera (>100BAAR/L) presentó molestias gástricas objetivándose hepatitis tóxica en analítica de control (GOT 108 UI/l, GPT 195 UI/l, Gamma-GT 38 UI/l, Fosfatasa alcalina 83 UI/l). Se inició tratamiento oral con levofloxacino 500mg/24h y linezolid 600mg/12h (tras solicitud como medicamento en situaciones especiales por indicación no incluida en ficha técnica) (8), metoclopramida 10mg/8h y vitaminas B12-B1-B6 (0,5-250-250mg) al día, manteniéndose etambutol 1.200mg en la cena. Una semana después estaba afebril (30BAAR/L), sin náuseas ni vómitos, bioquímica hepática normal por lo que se reinició tratamiento con rifampicina 600mg en ayunas, se suspendió linezolid y vitaminas, y se mantuvo levofloxacino y etambutol; después de tres días se reintrodujo isoniazida 300mg en ayunas sin éxito por náuseas y vómitos. Una semana más tarde y ante el aumento de bacilos (50BAAR/L) se pautó de nuevo isoniazida y vitaminas B12-B1-B6 siendo bien tolerado. Después de seis días la paciente se encontraba afebril (15BAAR/L), nerviosa y agitada. Se reintrodujo pirazinamida 1500mg, se suspendió levofloxacino y se pautó lorazepam 1mg en la cena. A los tres días la paciente desarrolló epigastralgia con función hepática normal y 80 BAAR/L; se suspendió pirazinamida y se reanudó levofloxacino manteniéndose igual el resto de antituberculosos. Un mes después del ingreso se recibió resultado del cultivo: *M. tuberculosis* sensible a isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomycin. Los hemocultivos fueron estériles. La paciente estaba afebril, asintomática, sin expectoración, 15BAAR/L, hemograma, coagulación y bioquímica normales por lo que se decidió el alta tras cincuenta y tres días de ingreso. Tratamiento al alta: isoniazida 300mg y rifampicina 600mg en ayunas, etambutol 1200mg en la comida (durante diez días) y vitaminas B12-B1-B6 (0,5-250-250mg) a diario. Se insistió en la correcta toma de la medicación y se citó para revisión en la Consulta de Medicina Interna quince días después. Se realizó declaración obligatoria de tuberculosis.

#### **d) Discusión:**

En esta paciente se hizo un diagnóstico de alta sospecha de tuberculosis pulmonar por el hallazgo de BAAR en el estudio directo de expectoración, que fue confirmado posteriormente con el resultado del cultivo.

Esta paciente joven e inmunocompetente es portadora de VHB por lo que se monitorizó estrechamente la función hepática durante todo el ingreso. La combinación de rifampicina e isoniazida aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, ante la presencia de náuseas se solicitó una bioquímica urgente que evidenció aumento de transaminasas (<5 veces su VN). Se considera una alteración hepática leve que, según las guías revisadas, no requiere la retirada de ningún fármaco ya que los parámetros alterados suelen recobrar los VN. Sin embargo, se suspendió el tratamiento de primera línea ya que se consideró a la paciente portadora de factores hepáticos de riesgo (VHB).

Se pautó antieméticos para paliar los vómitos, y vitamina B6 para prevenir la neuropatía periférica por isoniazida tras diez días de tratamiento; la profilaxis de esta reacción adversa no se llevó a cabo adecuadamente ya que se recomienda iniciar profilaxis conjuntamente al iniciar tratamiento con isoniazida. Se inició tratamiento de segunda línea con levofloxacino y linezolid en base a las recomendaciones de las guías revisadas, con buena evolución clínica.

Tras la normalización de la bioquímica hepática se restauró progresivamente tratamiento antituberculoso de elección con buen criterio. No se pudo introducir pirazinamida por mala tolerancia gástrica, ya que según la bibliografía disponible es el fármaco que a priori puede desencadenar una hepatitis grave en pacientes con factores de riesgo.

La paciente continuaría la fase de mantenimiento con dos fármacos: isoniazida y rifampicina, considerándose ésta una situación especial de acuerdo a la bibliografía citada.



## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico eTylPdIT. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad 2010.
2. Ficha técnica de Rifampicina/isoniazida (Rifinah®). Laboratorio Marion Merrell disponible en: <http://www.aempsgobes/cima/especialidadaddo?metodo=verFichaWordPdf&codigo=54213&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=fichapdf> Con acceso: 20/02/2012.
3. Ficha técnica de Rifampicina, Pirazinamida e Isoniazida. (Rifater ®). Laboratorio Marion Merrel disponible en: <http://www.aempsgobes/cima/especialidadaddo?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58299&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=fichapdf> Con acceso: 21/02/2012.
4. Gonzalez-Martin J, Garcia-Garcia JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. [Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* May;28(5):297 e1-20.
5. Guía Clínica Fisterra sobre Tuberculosis disponible en <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/tuberculosis/>. Elsevier. Con acceso: 17/12/2011.
6. Moszynski P. Treatment for multidrug resistant TB fails in a quarter of cases in Europe, says WHO. *BMJ*;343:d5852.
7. Organization WH. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2006.
8. Ficha técnica de Zyvoxid (Linezolid®) Laboratorio Pfizer disponible en: <http://www.aempsgobes/cima/especialidadaddo?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64109&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=fichapdf> Con acceso: 26/02/2012.
9. SIDA-SEIMC GdEd. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad, 2012.
10. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa. REF: 04/2005: Hepatitis inducida por el tratamiento combinado de rifampicina con saquinavir/ritonavir, disponible en [http://www.aempsgobes/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI\\_2005-04\\_rifampicinahtm](http://www.aempsgobes/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-04_rifampicinahtm) 21/02/2012.
11. Ficha técnica de Raltegravir (Isentress®). Laboratorio Merck Sharp And Dohme disponible en <[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000860/WC500037405.pdf%20](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf%20)> Con acceso: 21/02/2012
12. Ficha técnica de Claritromicina (Breon®). Laboratorios Dr. Esteve disponible en: <http://www.aempsgobes/cima/especialidadaddo?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60522&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=fichapdf> Con acceso: 20/02/2012.
13. Ficha técnica de Caspofungina (Cancidas®). Laboratorio Merck Sharp And Dohme disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000379/WC500021033pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033pdf) . Con acceso: 26/02/2012.

# Hipertensión Arterial Pulmonar

Autores: Sara Ibáñez García, Belén María Muñoz Cejudo, Cristina Blázquez Romero, Alberto Martín Siguero.

Revisor: Élica Vila Torres

Hospital General Universitario Ciudad Real

## 1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno hemodinámico y fisiopatológico definido por un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media  $\geq 25$  mmHg en reposo, medido con el cateterismo cardiaco derecho (CCD). Las diferentes formas hemodinámicas de la HP pueden observarse en múltiples situaciones clínicas que se han clasificado en seis grupos principales y al menos ventiséis subgrupos. Cada grupo comparte características patológicas, fisiopatológicas y terapéuticas similares.

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar. (Dana Point, 2008)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HAP</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ HAP Idiopática (HAPI)</li> <li>➤ Heredable <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BMPR2</li> <li>▪ ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)</li> </ul> </li> <li>➤ Fármacos y toxinas inducidas</li> <li>➤ HAPA con: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermedades del tejido conectivo (ETC)</li> <li>▪ Infección por el VIH</li> <li>▪ Hipertensión portal</li> <li>▪ Cardiopatía congénita</li> <li>▪ Esquistosomiasis</li> <li>▪ Anemia hemolítica crónica</li> </ul> </li> <li>➤ HP persistente del recién nacido</li> </ul> |
| <b>ENFERMEDAD VENOOCCLUSIVA PULMONAR O HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEBIDA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Disfunción sistólica</li> <li>➤ Disfunción diastólica</li> <li>➤ Enfermedad valvular</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>HP DEBIDA A ENFERMEDADES PULMONARES O HIPOXIA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>➤ Neumopatía intersticial</li> <li>➤ Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo</li> <li>➤ Respiración alterada en el sueño</li> <li>➤ Trastornos de hipoventilación alveolar</li> <li>➤ Exposición crónica a gran altitud</li> <li>➤ Anomalías del desarrollo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                             |
| <b>HP TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (HPTC)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>HP CON MECANISMOS POCO CLAROS O MULTIFACTORIALES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Trastornos hemáticos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía</li> <li>➤ Trastornos sistémicos, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis</li> <li>➤ Trastornos metabólicos: enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos</li> <li>➤ Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis</li> </ul>                                                                                             |
| <i>ALK-1: gen de cinasa de tipo de receptor activina 1; BMPR2: receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; HP: hipertensión pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

El grupo clínico que nos compete es la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP). Éste es el tipo de HP en el que se han realizado avances más importantes en el conocimiento y tratamiento durante la última década. Además, en este grupo la HP constituye la fuente principal de los problemas clínicos y puede tratarse con fármacos específicos. Es importante evitar la confusión entre HP y HAP. La HP es un trastorno hemodinámico, y la HAP es un trastorno clínico caracterizado por la presencia de una HP precapilar sin que haya otras causas de HP capilar como: enfermedades pulmonares, HPTC u otras enfermedades poco comunes.

La HAP incluye diferentes formas que tienen en común un cuadro clínico similar y unas alteraciones anatomopatológicas prácticamente idénticas en la microcirculación pulmonar. No se conocen con exactitud los procesos que las desencadenan pero clínicamente se ven afectadas las arterias pulmonares distales, en las que se producen: hipertrofia de la media, alteraciones proliferativas y fibrosas de la íntima, engrosamiento de la adventicia, entre otras. Como mecanismo compensatorio, las arterias proximales sufren una dilatación, destinada a proporcionar un flujo sanguíneo adicional a las áreas de parénquima pulmonar hipoperfundidas. Sin embargo, las venas pulmonares no se ven afectadas. Se produce un aumento de la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP) relacionado con diferentes mecanismos: vasoconstricción, remodelado proliferativo, obstrucción de la pared vascular pulmonar, inflamación, trombosis. Este aumento de la RVP conduce a una sobrecarga del ventrículo derecho (VD), con hipertrofia y dilatación, y finalmente a una insuficiencia del VD y la muerte del paciente. Los parámetros principales para evaluar la función de bombeo del VD son: presión auricular derecha, índice cardíaco y PAP. La depresión de la contractilidad miocárdica parece ser uno de los procesos principales en la progresión de la insuficiencia cardíaca en el VD con sobrecarga crónica.

Entre los parámetros clínicos de evaluación de gravedad de los pacientes con HAP, la clase funcional inicial (CF) de la New York Heart Association (NYHA) tiene un papel fundamental en la elección del tratamiento inicial y la evaluación de la respuesta. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una adaptación del sistema de la NYHA para la HAP, y muchos especialistas se refieren a ambas clasificaciones como la clasificación funcional NYHA/OMS:

Tabla 2. Clasificación del estado funcional de la NYHA/WHO de los pacientes con hipertensión pulmonar

| CLASE FUNCIONAL | DESCRIPCIÓN                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I               | Pacientes con hipertensión pulmonar que no presentan limitación de la actividad física normal; la actividad física normal no provoca un aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.                                                                                              |
| II              | Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una limitación leve de la actividad física. No sienten malestar en reposo, pero la actividad física normal provoca el aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.                                                              |
| III             | Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una marcada limitación de la actividad física. No sienten malestar en reposo, pero la mínima actividad física provoca el aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.                                                           |
| IV              | Pacientes con hipertensión pulmonar incapaces de desarrollar cualquier actividad física y que pueden presentar signos de insuficiencia ventricular derecha en reposo. También la disnea y el cansancio pueden estar presentes en reposo y los síntomas aumentan con la mínima actividad física. |

## 2. TRATAMIENTO

### a) Objetivo

El objetivo principal del tratamiento es conseguir una RESPUESTA CLÍNICA SUFICIENTE.

Tabla 3. Parámetros para la valoración de la respuesta clínica.

|                       | SUFICIENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | INSUFICIENTE                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | Estable y satisfactorio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Estable y no satisfactorio                                                                                                                                                                                                                           | Inestable y en deterioro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ESTADO CLÍNICO</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ausencia de signos clínicos de insuficiencia del VD</li> <li>❖ CF (OMS) I o II estable</li> <li>❖ Sin síncope</li> <li>❖ Distancia recorrida en 6 min &gt; 500 m</li> <li>❖ Valor máximo de <math>VO_2</math> &gt; 15 ml/min/kg</li> <li>❖ Concentraciones plasmáticas normales de BNP/NT-proBNP</li> <li>❖ Ausencia de derrame pericárdico</li> <li>❖ Desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo &gt; 2cm</li> <li>❖ Presión auricular derecha &lt; 8 mmHg</li> <li>❖ Índice cardiaco &gt; 2,5 l/min/m<sup>2</sup></li> </ul> | <p>Un paciente, aun estando estable, no ha alcanzado el estado que el propio paciente y el médico encargado del tratamiento consideran deseable. No se cumplen algunos de los límites descritos antes para la situación estable y satisfactoria.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Progresión de signos y síntomas de insuficiencia del VD</li> <li>❖ Empeoramiento de la CF (OMS)</li> <li>❖ Distancia recorrida en 6 min &lt; 300 m</li> <li>❖ Valor máximo de <math>VO_2</math> &lt; 12 ml/min/kg</li> <li>❖ Concentraciones plasmáticas de BNP/NT-proBNP crecientes</li> <li>❖ Signos de derrame pericárdico</li> <li>❖ Desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo &lt; 1,5 cm</li> <li>❖ Presión auricular derecha &gt; 15 mmHg y creciente</li> <li>❖ Índice cardiaco &lt; 2 l/min/m<sup>2</sup> y en descenso</li> </ul> |

$VO_2$ : consumo de oxígeno; BNP: péptido natriurético cerebral; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral

## b) Recomendaciones

Tras el diagnóstico de HAP deben instaurarse una serie de medidas generales e iniciar un tratamiento farmacológico de soporte.

A continuación, debe realizarse la prueba de reactividad vascular aguda. Para ello, deben administrarse vasodilatadores de acción corta, seguros y fáciles de administrar, con efectos sistémicos nulos o escasos, como es el óxido nítrico. Una minoría de los pacientes con HAP presenta una respuesta aguda positiva en las pruebas de reactividad vascular aguda, es decir, una reducción de la PAP media  $\geq 10$  mmHg que conlleva un valor absoluto de la PAP media  $\leq 40$  mmHg sin descenso del gasto cardiaco. En estos casos, se ha demostrado un efecto favorable del tratamiento a largo plazo con dosis altas de antagonistas del calcio (AC). El tratamiento empírico con AC sin la realización previa de esta prueba es desaconsejable debido a los posibles efectos secundarios graves (hipotensión, síncope, insuficiencia del VD, etc..)

Los pacientes no respondedores y los respondedores con falta de eficacia a los 3-4 meses serán tratados con fármacos específicos según la CF en la que se encuentre el paciente. Este tratamiento farmacológico específico actúa en las vías moleculares alteradas en la HAP, como la del óxido nítrico (inhibidores de la fosfodiesterasa), la de la endotelina (antagonistas de los receptores de la endotelina) y la de la prostaciclina (epoprostenol y análogos) esperando obtener un efecto beneficioso vasodilatador y antiproliferativo.

### 2.1 MEDIDAS GENERALES

- Actividad física y rehabilitación supervisadas: Evitar ejercicio que cause dificultad respiratoria, mareo o dolor torácico con el esfuerzo.
- Embarazo y control de la natalidad: El embarazo está contraindicado.
- Viaje/altitud: Los viajes en avión comportan un riesgo para estos pacientes debido a la vasoconstricción pulmonar generalizada que se produce cuando la concentración de O<sub>2</sub> en el aire respirado es  $< 21\%$ .
- Apoyo psicosocial: Remitir al paciente a un psicólogo, psiquiatra o grupos de apoyo, ya que con frecuencia estos pacientes sufren ansiedad y depresión.
- Prevención de infección: Son especialmente susceptibles a la neumonía por ello es conveniente la vacunación antigripal y antineumocócica.
  
- Cirugía electiva: Se prevé un aumento de cirugía electiva en estos pacientes, en los que la mejor opción de anestesia es la epidural.
- Corrección de alteraciones hematológicas: los pacientes con HAP son muy sensibles a la reducción de las concentraciones de hemoglobina. Debe corregirse cualquier tipo de anemia, incluso la de grado leve. Por otro lado, algunos de estos pacientes tienden a eritrocitosis con valores elevados de hematocrito (sólo están indicadas las flebotomías si el hematocrito es superior a  $> 65\%$  en pacientes sintomáticos).

- Medicamentos concomitantes: En la actualidad hay tres clases de fármacos específicos autorizados para la HAP y se debe tener precaución para evitar las interacciones farmacológicas entre ellos y con cualquier otro fármaco que se esté empleando.

## 1.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE SOPORTE

- Anticoagulantes orales: La presencia de un estado pro-trombótico, junto con la presencia de factores de riesgo de tromboembolismo venoso, como la insuficiencia cardíaca y el sedentarismo, pueden ser el fundamento para el empleo de anticoagulación oral en la HAP. La evidencia favorable del uso de anticoagulación está limitada a los pacientes con HAPI, HAP hereditaria o HAP debida a anorexígenos. En otras formas de HAP hay que sopesar la relación riesgo/beneficio, sobre todo cuando hay un aumento del riesgo de hemorragia. Generalmente, los pacientes con HAP que reciben tratamiento con prostaglandinas intravenosas a largo plazo son tratados con anticoagulación si no hay contraindicaciones, debido en parte al riesgo adicional de trombosis asociada al catéter. Las recomendaciones relativas al INR en los pacientes con HAPI oscilan entre 2 - 3.
- Diuréticos: El tratamiento diurético está indicado en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia del VD y retención de líquidos para reducir la precarga ventricular derecha. La dosis apropiada de diuréticos se determina de manera individualizada y teóricamente debe ser la dosis más baja posible que permita mantener un balance de líquidos óptimo y reduzca al mínimo los síntomas de congestión. Generalmente se emplean diuréticos del asa, y la dosis de furosemida pueden variar entre 20-25 mg/día hasta 500 mg/día. Debe considerarse también la posibilidad de añadir antagonistas de la aldosterona.
- Oxígeno: El contenido de oxígeno de la sangre arterial y el aporte de oxígeno a los tejidos no suelen estar reducidos a menos que la  $\text{PaO}_2$  disminuya a un valor  $< 60$  mmHg. La mayor parte de los pacientes con enfermedades pulmonares presentan hipoxemia; sin embargo, esto no sucede en los pacientes con HAP, los cuales sólo presentan grados leves de hipoxemia arterial en reposo (excepto los que tienen una cardiopatía congénita concomitante). Por tanto, la terapia continua con  $\text{O}_2$  a largo plazo está indicada en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria en condiciones basales (mantener saturación de oxígeno  $> 90\%$ ), y a aquellos que presentan desaturación arterial con ejercicios habituales.
- Fármacos inotrópicos: La ausencia de efectos hipotensores sistémicos junto con el aumento del flujo sanguíneo renal indica el uso de dopamina sola o combinada con dobutamina como estrategia inotrópica de elección en los pacientes con HAP.

La digoxina puede emplearse para reducir la frecuencia ventricular en pacientes con HAP que sufren taquiarritmias auriculares.

### 1.3 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ESPECÍFICOS

- Antagonistas del calcio (AC): Los AC recomendados son: nifedipino, diltiazem y amlodipino. Las dosis diarias que han resultado eficaces son relativamente elevadas: 120-240 mg para nifedipino, 240-720 mg para diltiazem y hasta 20 mg para amlodipino. Es aconsejable iniciar el tratamiento con dosis bajas, para ir aumentándola con precaución y de manera progresiva hasta llegar a la dosis máxima tolerada. Verapamilo, por su efecto inotrópico negativo, debe evitarse.
- Prostaciclina sintética y análogos: Las células endoteliales producen prostaciclina, que induce una vasodilatación potente de los lechos vasculares actuando como el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria con acción citoprotectora y antiproliferativa. Los pacientes con HAP presentan una reducción de la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares. El uso clínico de la prostaciclina en los pacientes con HAP se ha extendido por la síntesis de análogos estables que poseen propiedades farmacocinéticas diferentes pero que comparten efectos farmacodinámicos equiparables.

**Son: *Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost y Beraprost*.**

- *Epoprostenol* se administra por vía intravenosa continua mediante una bomba de infusión y a través de un catéter venoso central. El *epoprostenol* produce una mejoría en cuanto a los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica, y es el único tratamiento con el que se ha demostrado una mejora de la supervivencia en la HAPI en un estudio aleatorizado<sup>1</sup>.
- *Treprostinil* es un análogo de *epoprostenol* que fue aprobado por la FDA en 2002. Actualmente, es necesario tramitarlo como medicamento extranjero, ya que aún no se encuentra comercializado en España. Los efectos parecen ser comparables a los de *epoprostenol* pero a una dosis entre 2 y 3 veces superior. Su uso es más cómodo para el paciente, puesto que el reservorio puede cambiarse cada 48 h, en vez de las 12 h del *epoprostenol* y se administra preferentemente por vía subcutánea mediante una bomba de infusión ambulatoria.
- *Iloprost* puede administrarse por vía intravenosa, oral o en aerosol. El tratamiento inhalado para la HAP es un concepto atractivo con la ventaja teórica de ser selectivo para la circulación pulmonar. La administración intravenosa continua de *iloprost* parece ser igual de eficaz que la de *epoprostenol*, según los resultados de una serie pequeña de pacientes con HAP y HPTC<sup>2</sup>.
- *Beraprost* sódico es el primer análogo oralmente activo. Ha sido aprobado en Japón y Corea del Sur para la HAPI, pero en Europa y Estados Unidos su aprobación parece que ha sido paralizada.
- Antagonistas de receptores de endotelina (AREs): La endotelina 1 (ET-1), un péptido producido fundamentalmente por células endoteliales vasculares, se caracteriza por su poder vasoconstrictor y mitógeno para el músculo liso. La ET-1 se une a 2 tipos de receptores, ETA y ETB. Los receptores ETA se encuentran en



las células musculares lisas, mientras que los receptores ETB se localizan tanto en las células endoteliales como en las células musculares lisas. La activación de los receptores ETA y ETB de las células musculares lisas interviene en los efectos vasoconstrictores y mitógenos de la ET-1. La estimulación de los receptores endoteliales ETB promueve el aclaramiento de la ET-1, la activación del NO y la producción de prostaciclina.

La evidencia indiscutible de la activación del sistema de la ET en la HAP constituye un argumento de peso para estudiar los efectos de los antagonistas de la ET-1 en los pacientes con HAP. La forma más eficiente de antagonizar el sistema de la ET-1 es utilizando los antagonistas de los receptores de la ET-1, ya que éstos pueden bloquear tanto a los receptores ETA como a ambos receptores, ETA y ETB.

**Son: Bosentán, Sitaxentán y Ambrisentán.**

- *Bosentán* es un antagonista dual de los receptores ETA y ETB, activo por vía oral, y fue la primera molécula de esta clase farmacológica que se sintetizó.
- *Sitaxentán* es un antagonista de los receptores ETA activo por vía oral, que fue retirado del mercado en diciembre de 2010 por la aparición de casos de daño hepático agudo con desenlace mortal.
- *Ambrisentán* es un ARE con un efecto selectivo en el receptor ETA. Tanto Bosentán como Ambrisentán producen un aumento de las enzimas hepáticas, por lo que los pacientes en tratamiento con éstos fármacos deben ser sometidos a pruebas de función hepática al menos una vez al mes.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5: Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la cGMP (guanosín monofosfato cíclico) de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), produciendo un aumento de la concentración intracelular de la cGMP. El aumento de este nucleótido induce efectos de relajación y antiproliferación en las células musculares lisas vasculares. La PDE-5 es abundante de forma selectiva en la circulación pulmonar y la expresión y actividad del gen de la PDE-5 aparecen aumentadas en la HP crónica. Esto sugiere que estos fármacos podrían tener un efecto preferente en el árbol vascular pulmonar.

**Son: Sildenafil y Tadalafilo.**

Ambos fármacos son inhibidores potentes y selectivos de la PDE-5, activos por vía oral.

- Tratamiento combinado: Los pacientes cuyo estado se define como estable pero insatisfactorio o como inestable y en deterioro son los candidatos a la terapia combinada de fármacos con diferente mecanismo de acción. Existen muchos estudios acerca de la eficacia y seguridad de diferentes combinaciones de fármacos (sildenafil-prostanoides; bosentan-iloprost inhalado; bosentan-epoprostenol; bosentan-teprostín inhalado, entre otros)<sup>3,4,5,6,7</sup>; sin embargo, ninguno de ellos proporciona conclusiones acerca de tasas de supervivencia, por lo que aún queda pendiente resolver qué combinación utilizar y en qué momento.

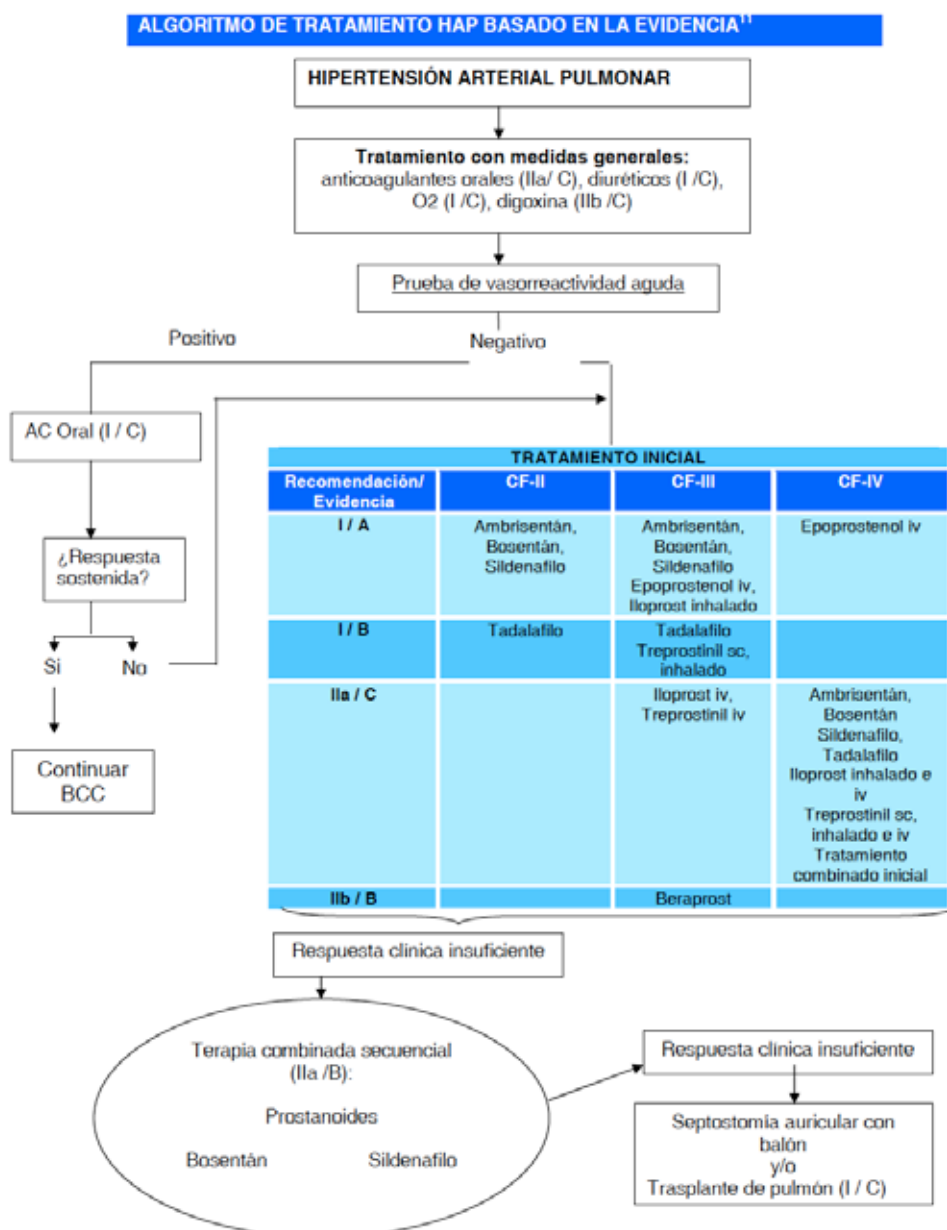
A continuación, se expone una tabla con los fármacos empleados para el tratamiento específico de esta patología y sus características más significativas<sup>8</sup>:



Tabla 4. Resumen de características de los fármacos específicos de la HAP.

|                                                  | NOMBRE COMERCIAL             | POSOLÓGIA/ VIA ADMINISTRACIÓN                                                                                                                          | INDICACIONES APROBADAS                                                                                                                                                                                          | EFECTOS ADVERSOS MUY FRECUENTES                                                                                        | INTERACCIONES RELEVANTES                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PROSTACICLINAS SINTÉTICAS Y ANÁLOGOS</b>      |                              |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                         |
| <b>Epoprostenol</b>                              | Flolan®<br>Epoprostenol EFG® | IV: D inicio: 2-4ng/kg/min.<br>D mantenimiento (20-40ng/min)<br>Administración: infusión continua con bomba a través de catéter permanente tunelizado. | HAP primaria CF III y IV                                                                                                                                                                                        | Cefalea<br>Dolor mandibular<br>Rash<br>Diarrea<br>Relacionados con el sistema de administración.                       |                                                                                                                                                                                         |
| <b>Treprostinil</b>                              | Remodulin®                   | IV o SC: Dinicio: 1,25ng/kg/min, aumento de la dosis según la respuesta clínica (aumento de 1,25 ng/kg/min a la semana)<br>Dmáx: 40 ng/kg/min          | HAP CF II, III y IV<br>Transición a Epoprostenol para reducir la tasa de deterioro clínico.                                                                                                                     | Cefalea<br>Dolor mandibular<br>Rash<br>Diarrea<br>Dolor e inflamación local                                            |                                                                                                                                                                                         |
| <b>Iloprost</b>                                  | Ventavis®<br>Ilomedin®       | INH:: 6-12 inh/día (30 ug/día).                                                                                                                        | HAP primaria CF III                                                                                                                                                                                             | Cefalea<br>Dolor mandibular<br>Rash<br>Diarrea<br>Tos irritativa                                                       |                                                                                                                                                                                         |
| <b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ET-1</b> |                              |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bosentán</b>                                  | Tracleer®                    | Vía oral:<br>D inicio:62,5mg c/12h (4 semanas)<br>D mantenimiento: 125 mg c/12h                                                                        | HAP CF III:<br>HAP primaria (idiopática y hereditaria).<br>HAP secundaria a esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.<br>HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos. | Espermatogénesis deficiente<br>Reducciones en los valores de hemoglobina<br>Elevación de transaminasas hepáticas (10%) | Ciclosporina<br>Eritromicina<br>Glibenclamida<br>Fluconazol<br>Amiodarona<br>Rifampicina<br>Fenitoína<br>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa<br>Warfarina<br>Anticonceptivos hormonales |
| <b>Ambrisentán</b>                               | Volibris®                    | Vía oral:<br>5 – 10 mg /día                                                                                                                            | HAP CF II y III<br>HAPI e HAP asociada a ETC                                                                                                                                                                    | Edema periférico<br>Elevación transaminasas hepáticas (0.8-3%)                                                         | Ciclosporina                                                                                                                                                                            |
| <b>INHIBIDORES DE LA PDE-5</b>                   |                              |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                         |
| <b>Sildenafil</b>                                | Revatio®                     | Vía oral:<br>20 mg c/8h (dosis máxima 80 mg c/8h)                                                                                                      | HAP CF II y III<br>HP primaria e HAP asociada a ETC                                                                                                                                                             | Cefalea<br>Rubefacción<br>Dispepsia<br>Epistaxis<br>Mialgias                                                           | Inhibidores de la HMG-CoA reductasa<br>Inhibidores de la proteasa VIH<br>Fenitoína<br>Eritromicina<br>Nitratos                                                                          |
| <b>Tadalafil</b>                                 | Adcirca®                     | Vía oral:<br>40 mg c/24h                                                                                                                               | HAP CF II y III<br>HAPI e HAP asociada a ETC                                                                                                                                                                    | Cefalea<br>Rubefacción<br>Dispepsia<br>Epistaxis<br>Mialgias                                                           | Nitratos                                                                                                                                                                                |

Es importante conocer las características de los fármacos específicos para tratar la HAP (estado de aprobación, vía de administración, perfil de efectos adversos, etc). Sin embargo, en la práctica clínica diaria esta información no es suficiente para la toma de decisiones. La Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la HP publicada por la Sociedad Europea de Cardiología<sup>9</sup> nos proporciona unas recomendaciones que incluyen varios principios activos con un mismo nivel de evidencia y grado de recomendación. En la literatura científica, existen varios metaanálisis recientes<sup>1,10</sup> que comparan y evalúan la eficacia de los distintos fármacos, para poder posicionarlos a igual grado de recomendación. En ellos se concluye principalmente que los prostanoideos intravenosos son los únicos fármacos específicos que mejoran significativamente la mortalidad en los pacientes con HAP, particularmente en aquellos con enfermedad severa. Todos los tratamientos producen un pequeño pero significativo incremento en la prueba de caminar 6 minutos para valorar la capacidad del esfuerzo (variable habitual de eficacia en los ensayos clínicos) y una mejoría de los parámetros hemodinámicos (PAP media, RVP..).



### 3. CASO CLÍNICO

#### a) Motivo de ingreso

Mujer de 40 años, diagnosticada de HAP CF II asociada a enfermedad del tejido conectivo en 2005, que acude al Servicio de Urgencias en septiembre de 2007 con disnea a pequeños esfuerzos de dos meses de evolución.

#### b) Antecedentes personales

Paciente de 60 Kg, ex-fumadora, sin diabetes mellitus, ni dislipemia. Herpes zoster en 1998. Embarazo a término con parto normal en el 2000.

Lupus eritematoso sistémico (LES) con afectación cutánea, articular, renal en forma de glomerulonefritis membranosa y hematológica, con linfopenia crónica.

Tras el diagnóstico de HAP (PAP=62 mmHg), en 2005 inició tratamiento con **Bosentán** 62,5mg/12h y a los 10 días tras control analítico y valoración de la tolerancia, se aumentó la dosis a 125mg/12h. Además, fue incluida en la campaña anual de vacunación contra la gripe.

También se realizó prueba de reactividad vascular aguda que resultó negativa.

#### c) Evolución clínica y tratamiento

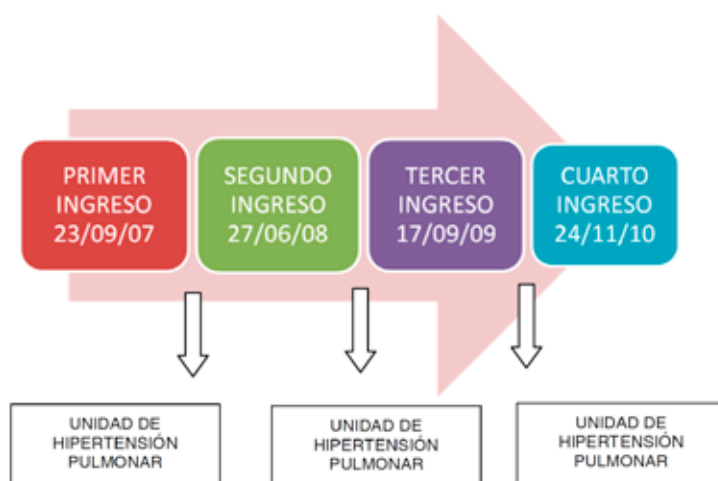


Figura 1. Esquema de episodios sucesivos de la paciente.

#### PRIMER INGRESO

Tras su paso por urgencias y debido al deterioro progresivo, es trasladada a UCI con sospecha de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Se realiza cateterismo que mostró coronarias normales, hipertensión pulmonar severa precapilar (PAP= 54,33 mmHg), aumento de presiones en cavidades derechas y gasto cardíaco severamente disminuido (2,3 L/min).

Durante el ingreso se realizan pruebas analíticas, espirometría (SatO<sub>2</sub>) y ecocardiograma, que evidencia una insuficiencia cardíaca crónica intensificándose el tratamiento con diuréticos intravenosos. Para controlar la HAP se decide iniciar tratamiento combinado con **Bosentán** y **Epoprostenol IV** con buena respuesta clínica. En situación clínica estable se procede a la sustitución de Epoprostenol intravenoso (IV) por Treprostinil subcutáneo (SC), que no requiere vía central permanente para su administración, minimizando así el riesgo de infección grave en una paciente con tratamiento inmunosupresor crónico por su LES. El **Treprostinil** SC en bomba MINIMED 407C se inició a una velocidad de 0,012 ml/h (2 ng/Kg/min) durante 15 días.

Al alta las recomendaciones y tratamiento farmacológico fueron:

- ❖ Ejercicio físico según tolerancia
- ❖ Dieta sin sal
- ❖ Acenocumarol (manteniendo INR 2-2.5)
- ❖ **Bosentán** 125 mg/12h + **Treprostinil** SC 0,012 ml/h (2 ng/Kg/min)
- ❖ Furosemida 40mg/24h
- ❖ Espironolactona 50mg/24h
- ❖ Atorvastatina, omeprazol, paracetamol, azatioprina y metilprednisolona.

Después del primer ingreso, la paciente acude en sucesivas ocasiones a la Unidad de Hipertensión pulmonar donde se realizan las siguientes intervenciones:

- ❖ Control de tratamiento con **Treprostinil** SC: dada la buena evolución y tolerancia de la paciente al tratamiento, se decide continuar con la pauta ascendente hasta 0,028 ml/h (20 ng/Kg/min) :



- ❖ Corregir la anemia que presenta la paciente (Hb: 10,6 g/dl); se prescribe ferroglicina sulfato 100 mg/12h.
- ❖ Instaurar tratamiento por caquexia cardíaca. Se recomienda tomar 1-2 batidos hiperproteicos al día.

### SEGUNDO INGRESO

El 27 de junio de 2008 la paciente ingresa con un cuadro clínico compatible con bronconeumonía por Pseudomonas Aeruginosa. Se le pauta tratamiento profiláctico con Sulfametoxazol/Trimetoprim 800/160 mg tres veces a la semana y tras los resultados del cultivo de líquido broncoalveolar se pauta tratamiento antibiótico con amikacina 500 mg/12h y ceftazidima 2 g/8h durante 20 días evolucionando favorablemente. No se modifica el tratamiento para la HAP.

En la consulta de atención especializada posterior al alta, la paciente se mantiene estable con HAP CF II (PAP= 48 mmHg), pero realizando una auscultación se percibe “ritmo de galope” (tercer y el cuarto ruidos cardíacos (S3 e S4)) es decir, son verificados tres sonidos cardíacos, en lugar de dos. La paciente presenta además un derrame pericárdico leve presente hace ya 6 meses. Por todo ello, se decide instaurar la triple terapia y añadir **Sildenafil** 20 mg/8h al tratamiento y aumentar la dosis de **Treprostinil** SC 0,032 ml/h (30 ng/Kg/min).

### TERCER INGRESO

En septiembre 2009, vuelve a ingresar debido a una insuficiencia cardíaca desencadenada por un flúter auricular a 160 lpm que evoluciona correctamente con diuréticos y cardioversión eléctrica. La PAP se encuentra en 58 mmHg y se decide aumentar la dosis de **Sildenafil** a 40 mg/8h y de **Treprostinil** SC:



En consultas de la Unidad de Hipertensión Pulmonar y posterior al alta:

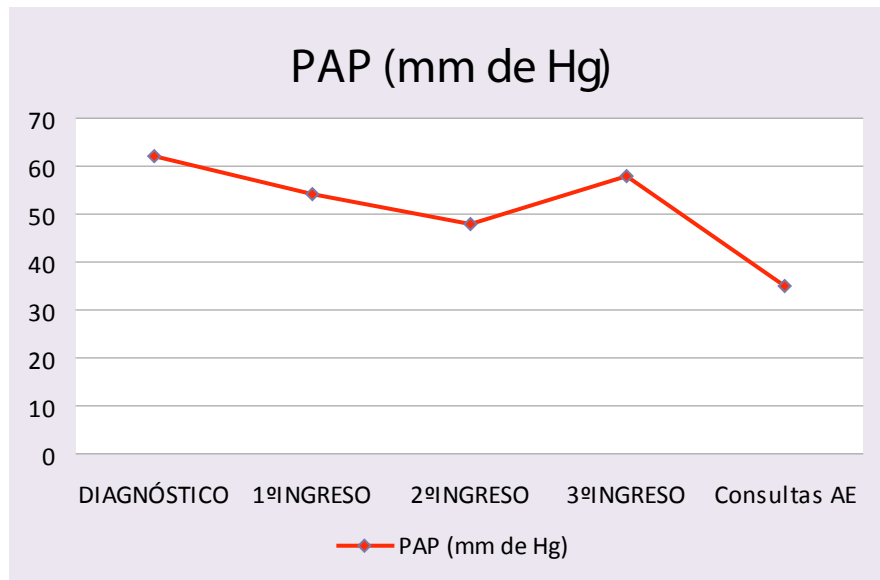
- ❖ Persiste clínica inestable y evolución de HAP a CF III a pesar de la triple terapia. Se decide incorporar como tratamiento profiláctico amiodarona 200mg/24h excepto martes, sábados y domingos. Se valora trasplante pulmonar.
- ❖ Dados los resultados de espirometría (SatO<sub>2</sub>) se pauta oxígeno domiciliario a 2L/min y vigilancia de saturación de O<sub>2</sub> < 90%.
- ❖ Debido a que se observa un flúter auricular se inicia tratamiento con digoxina 0,25mg/24h para reducir la frecuencia ventricular.
- ❖ En septiembre de 2010 la paciente refiere mejoría y se objetiva HAP CF II (PAP=35 mmHg).

### CUARTO INGRESO

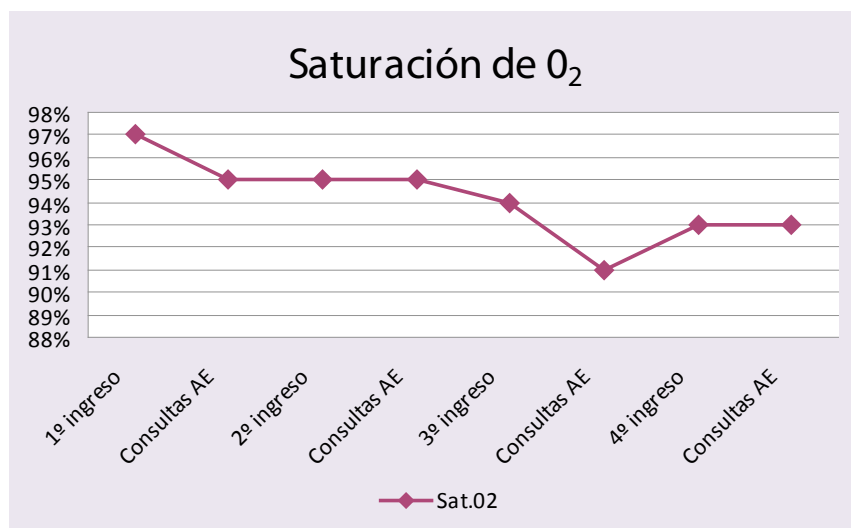
El 24 noviembre de 2010 la paciente ingresa para implante de catéter Hickman por dolor intenso resistente a analgésicos en la zona de punción abdominal de Treprostinil subcutáneo. En el postoperatorio se objetiva hipoxemia importante y atelectasia masiva en pulmón izquierdo en Rx tórax. Tras aspiración, expansión completa del pulmón izquierdo. Se pasa tratamiento a **Treprostinil IV** a un ritmo de infusión de 0,9 ml/h (60ng/Kg/min).

Actualmente la paciente mantiene el mismo tratamiento para la HAP a pesar de que su estado clínico no es satisfactorio, habiendo requerido múltiples ingresos en la unidad de Hipertensión pulmonar del hospital 12 de Octubre. El trasplante pulmonar no se llegó a realizar por la aparición de complicaciones ajenas a la enfermedad de base y actualmente se encuentra en tratamiento paliativo.

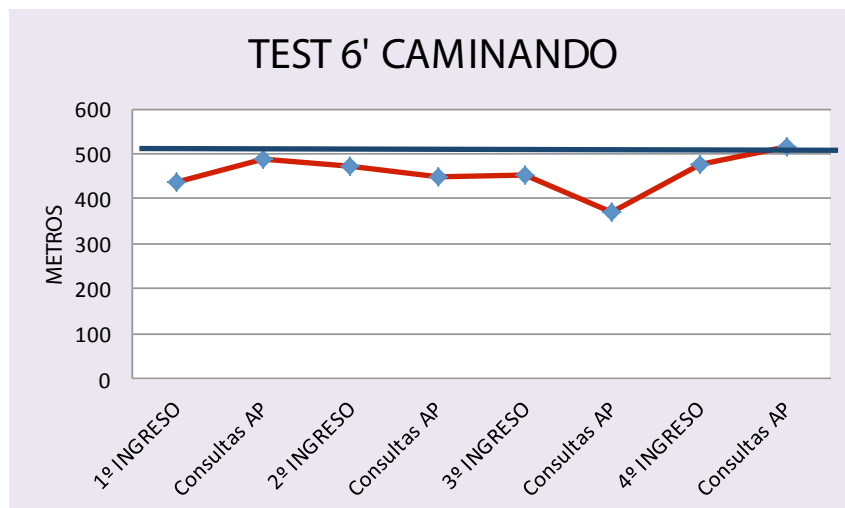
En todas las visitas a la consulta de la Unidad de Hipertensión Pulmonar se le realizaron pruebas de esfuerzo para valorar el estado de la paciente. Los resultados de estas pruebas se recogieron en las siguientes gráficas:



Gráfica 1. Evolución de PAP (mm Hg)



Gráfica 2. Evolución de SatO<sub>2</sub>



Gráfica 3. Test 6' caminando

Tabla 5: Resumen de tratamiento específico de la HAP

|            | CLASE FUNCIONAL II                                                              | CLASE FUNCIONAL III                                              |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|            | Bosentán 125mg/12h                                                              |                                                                  |
| 1º INGRESO | Bosentán 125mg/12h<br>+ Treprostinil SC (2 ng/Kg/min)                           |                                                                  |
| 2º INGRESO | Bosentán 125mg/12h<br>+ Treprostinil SC (30 ng/Kg/min)<br>+ Sildenafil 20 mg/8h |                                                                  |
| 3º INGRESO |                                                                                 | Bosentán 125mg/12h<br>+ Treprostinil SC<br>+ Sildenafil 40 mg/8h |
| 4º INGRESO | Bosentán 125mg/12h<br>+ Treprostinil IV (60ng/Kg/min)<br>+ Sildenafil 40 mg/8h  |                                                                  |

## d) Discusión

El objetivo del tratamiento de la HAP es conseguir una respuesta clínica suficiente y en el caso que nos ocupa, la paciente muestra una respuesta inadecuada a los sucesivos tratamientos que lleva de forma secuencial a la terapia de combinación triple y a plantear la opción del trasplante pulmonar por la progresión de la clínica sin lograr una mejoría significativa. Al analizar los límites que establecen la respuesta estable o insuficiente, observamos que la distancia recorrida en 6 minutos (gráfica-3) suele oscilar entre los 400-500 metros, sin llegar a descender por debajo de los 300 metros.

La evolución de los niveles de PAP (gráfica-1) es favorable con una tendencia descendente y una reducción global desde el diagnóstico excepto en el tercer ingreso

dónde los niveles empeoran, lo que puede estar relacionado con la insuficiencia cardíaca desencadenada por un flúter auricular que presenta la paciente en ese momento, ya que la PAP se determina no sólo por el grado de aumento en la RVP sino también por el funcionamiento del VD. La paciente presenta progresión de los signos y síntomas de insuficiencia del VD, derrame pericárdico y empeoramiento de la CF a lo largo del seguimiento farmacoterapéutico. Respecto al tratamiento farmacológico específico, la paciente al diagnóstico de HAP inicia con una de las opciones terapéuticas de elección para pacientes con CF II que no responden a la prueba de vasorreactividad aguda. Durante el primer ingreso, se le adiciona epoprostenol IV y es tratada con acenocumarol adecuándose a las recomendaciones, debido al riesgo adicional de trombosis asociada al catéter. Además, se le pautan otros tratamientos de soporte como diuréticos, inclusive espironolactona, digitálicos y O<sub>2</sub> domiciliario. La eficacia y seguridad de la combinación de bosentán y epoprostenol frente a epoprostenol solo fue investigada en el ensayo clínico BREATHE-2 que incluyó a 33 pacientes con HAP de CF III y IV, observándose en el grupo de terapia combinada una tendencia hacia la mejora de los parámetros hemodinámicos aunque de forma no significativa<sup>12</sup>. Posteriormente, en el segundo ingreso se añade sildenafil a dosis estándar pasando a combinar tres fármacos con diferente mecanismo de acción. Dosis más elevadas de sildenafil, 40 y 80 mg tres veces al día, se han utilizado en la mayoría de los estudios realizados, mostrando una mejoría hemodinámica respecto al resto de dosis mejor con la dosis de 80mg<sup>13</sup>. A tener en cuenta la interacción farmacocinética entre bosentán y sildenafil, que reduce las concentraciones de sildenafil en un 50% y aumenta las de bosentan; aunque no parece que haya indicios de menor seguridad si se ha cuestionado la eficacia clínica de sildenafil y la necesidad de un ajuste de dosis. En cuanto a la pauta ascendente de treprostinil, según las guías debe iniciarse a 1,25 ng/Kg/min (o 0,0625 ng/kg/min si mala tolerancia) y aumentar 1,25 ng/kg/min a la semana durante 4 semanas y a continuación aumentar 2,5 ng/kg/min a la semana. Existen pocos datos con dosis superiores a 40 ng/kg/min.

Podemos concluir que el manejo farmacológico de la paciente se ha realizado de acuerdo con las recomendaciones generales, ya que actualmente no existen recomendaciones claras sobre cuál es la pauta más adecuada de combinación y en qué situación debe aplicarse.



## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* 2010, 11:12.
2. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart*. 1998;80:151-5.
3. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-9.
4. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-63.
5. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-100.
6. Simonneau G, Rubin L, Galiè N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;149:521-30.
7. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (sede Web). Madrid: AEMPS (citado Marzo 2012). Fichas técnicas de medicamentos. Disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
9. Grupo de Trabajo sobre el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(5):523-66.
10. Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, Scarano M, Marfisi RS, Tavazzi L, et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: Why a new approach is needed. *American Heart Journal*, 2010;159(2):245-257.
11. Nazareno Galiè et al. Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(6):708-24.

Con el patrocinio de:

