



respirar

2013 | VOLUMEN 5 | NÚMERO 3

ENE FEB MAR ABR MAY JUN JUL AGO SET **OCT** NOV DIC

ALAT

Presidente	Dra. Ma. Montes de Oca	VENEZUELA
Vice Presidente:	Dr. Alejandro Casas	COLOMBIA
Secretario Ejecutivo	Dr. Agustín Acuña	VENEZUELA
Tesorera	Dra. Alejandra Rey	URUGUAY
Presidente pasado	Dra. Ma. Victorina López	URUGUAY

DIRECCIÓN EDITORIAL

Dra. Silvia Quadrelli, Dra. Alejandra Rey

Departamentos científicos

- > Asma
- > Circulación pulmonar
- > Cirugía torácica
- > Endoscopia
- > Enfermedades Infecciosas
- > Enfermedades Intersticiales
- > EPOC
- > Fisiopatología
- > Medicina crítica
- > Oncología torácica
- > Pediatría
- > Tabaquismo
- > Tuberculosis

Dirección administrativa ALAT:

Mario Cassinoni 1689. Montevideo, 11.200. Uruguay

Tel.: (598) 24002423

secretaria.alat@gmail.com

www.alatorax.org / www.congresosalat.org

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los editores han revisado todo el contenido y han procurado brindar una visión actualizada en él. No obstante, los conceptos vertidos son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en cada artículo. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. Los editores, autores y colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños infligidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.
Material de distribución exclusivamente gratuita entre socios de ALAT

Contenido

1. Revisión

Tuberculosis en la era de terapia anti-TNF **5**
Evangeline Membriani, E. Cuenca, L. Limongi, Ana María Putruele

2. Artículo comentado

Impacto del VIH en la sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en la era de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART): un estudio basado en la población **10**
Marcela Heres, Nicolas Itcovici

3. Artículo comentado

Combinación de aspiración transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial con las técnicas broncoscópicas estándar para el diagnóstico de sarcoidosis pulmonar en estadios I y II **15**
Rubén Macías Jalkn, Henri Colt

4. Caso clínico comentado

Neumonía intersticial no específica variante fibrótica **17**
Luciano Melatini, Tulio Paucci, Julio Silio, Gloria Olmedo

5. Caso clínico comentado

Linfoma primario pulmonar MALT **21**
Gabriela De Gálvez, Juan Barcia, Pablo Curbelo

Siempre se agradece la difusión del contenido de este newsletter y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito el editor y los autores, no sea con fines de lucro, reproducción mediante fotocopiado o plagio y se envíe copia de lo publicado a ALAT y la editorial. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado con fines de lucro o plagio.



Medellín, sede de nuestro Congreso 2014,
es hoy la ciudad más innovadora del Mundo

The Wall Street Journal

Plaza Botero

Contacto 9º Congreso ALAT:

Secretaría ALAT:

secretaria.alat@gmail.com

www.congresosalat.org

www.alatorax.org

En Ciudad Sede:

Organización logística

María Andrea Giraldo

magpypdeeventos@gmail.com

Agencia de viajes: Otro Viaje

<http://www.otroviaje.com/siev/aplicaciones/cotizador/booking.php?producto=4304>

comercial@viajesdestinoantioquia.com

Líder:



Apoyan:



Editorial

Silvia Quadrelli, Alejandra Rey
Editoras [RESPIRAR]

Estimados colegas:

Este número de *Respirar* nos trae contribuciones variadas en la geografía y en las temáticas. Cumpliendo con su objetivo de representar a toda América Latina, tenemos esta vez contribuciones de Ecuador, Uruguay y distintas provincias de la Argentina. Pero también tenemos temáticas variadas que van desde la enfermedad intersticial hasta el cáncer y la tuberculosis.

El Comité Editorial de *Respirar* pone mucho esfuerzo en que esta revista acerque las opiniones y comentarios de colegas de todas las áreas de la Región. Creemos que este canal de comunicación refuerza los vínculos que intenta establecer ALAT entre las distintas comunidades académicas de América Latina y que es una herramienta muy útil para cumplir con los objetivos que se plantea nuestra Asociación en términos educativos.

Por eso invitamos a todos los asociados a compartir esas reflexiones que, en soledad o en el seno de su pequeño grupo de colegas, realizan a diario a propósito de un caso clínico, de un artículo leído o de la puesta al día de un tema al que nos obliga la práctica asistencial de cada día. Estamos seguros de que compartir estos comentarios enriquecerá a otros colegas de América Latina y permitirá poner el conocimiento científico al servicio de nuestros pacientes.

Mientras tanto, apoyamos y compartimos el entusiasmo por nuestro próximo encuentro en Medellín. El Congreso será una excelente oportunidad para intercambiar opiniones y perspectivas. Hasta ese momento esperado con alegría y trabajo, deseamos que *Respirar* sea para ustedes y nosotros un punto de encuentro virtual que nos permita ir conociéndonos y buscando áreas de interés común.

Los esperamos a todos, aquí, en *Respirar*, a través de sus comentarios y opiniones..

PRIMER CURSO ITINERANTE

Cirugía de Tórax



Destacado

Miembros ALAT

¡GRATIS!

Con cuota al día



Los invitamos a participar en **Guayaquil**, Ecuador, el 23 y 24 de noviembre, del I Curso Itinerante del Departamento de Cirugía Torácica de ALAT.

Dentro del **QUINTO CURSO INTERNACIONAL DE ASMA, ALERGIA Y MEDICINA RESPIRATORIA**, a desarrollarse en Guayaquil, Ecuador, del **23 al 24 de noviembre**, ALAT hace su aporte con la realización del **I Curso Itinerante del Departamento de Cirugía Torácica**.

Reunir alrededor de temas quirúrgicos a colegas de especialidades afines es sin duda un buen motivo para conocer las alternativas de tratamiento en patologías comunes.

La integración de los cirujanos torácicos de nuestra región es uno de los objetivos principales de ALAT, y mediante estos cursos se van dando pasos firmes para alcanzarlo, por lo que nos complace haber despertado el interés de nuestros colegas y los animamos a una activa participación dentro del evento.

Esperamos que este sea el inicio de una serie de actividades académicas de nuestro Departamento que nos permita conocernos, apoyarnos mutuamente y seguir creciendo.

Contacto para mayor información: Dra. Sara Salvatierra (sarasalvat@hotmail.com)

Tuberculosis en la era de la terapia anti-TNF

Evangelina Membriani, E. Cuenca, Leticia Limongi, Ana María Putruele

Departamento de Tuberculosis ALAT

Objetivo

Actualizar el panorama actual de la tuberculosis con el uso de inmunomoduladores.

Resumen

La introducción de la terapia anti-TNF en la práctica clínica ha generado un cambio en la historia del tratamiento de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis juvenil y enfermedades inflamatorias intestinales.

El bloqueo del factor de necrosis tumoral por anti-TNF si bien modifica la evolución de estas patologías, genera una mayor susceptibilidad a otras enfermedades como la TB estrechamente relacionado con la reactivación de TB latente. Esto implica que el tamizaje (*screening*) y profilaxis de TB latente sea una medida fundamental previa al inicio de tratamiento anti-TNF.

En la actualidad en algunos países latinoamericanos la inaccesibilidad a IGRA establece que la PPD junto con la radiografía de tórax y una historia clínica completa que incluya antecedentes personales y familiares de contacto o enfermedad tuberculosa sea la estrategia más considerada para identificar aquellos pacientes que deben recibir profilaxis con isoniácida 300 mg para evitar la reactivación de tuberculosis latente.

Palabras clave: Tuberculosis, Tuberculosis Latente, anti-TNF.

Introducción

Los pacientes con enfermedades autoinmunes, mayoritariamente lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, presentan mayor riesgo de infecciones incluida la tuberculosis (TB). Los motivos por los que estos pacientes presentan mayor predisposición a la TB no están del todo aclarados y pueden ser diferentes para cada una de las enfermedades autoinmunes. Este riesgo se relaciona con disturbios inmunológicos causados por la propia enfermedad, así como también por el uso del tratamiento inmunosupresor¹ que constituye un rol en la reactivación de la tuberculosis latente (TBL)

El riesgo de progresión de la infección a la enfermedad por tuberculosis es mayor en los pacientes tratados con factor de necrosis tumoral (TNF) ya sea en enfermedades gastroenterológicas (ejemplo: enfermedad inflamatoria intestinal), reumatológicas (ejemplo: artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartropatías) y dermatológicas (ejemplo: psoriasis). En general, este aumento de la susceptibilidad subraya la importancia de la respuesta inmune celular para el control eficaz de *Mycobacterium tuberculosis*. Además, la inmunidad celular mediada por células T-CD4 constituye un marcador que evidencia de contacto previo².

La introducción de la terapia anti-TNF en la práctica clínica ha generado un cambio en la historia del tratamiento de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoidea, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis juvenil y enfermedades inflamatorias intestinales.

El bloqueo del factor de necrosis tumoral por anti-TNF si bien modifica la evolución de estas patologías, genera una mayor susceptibilidad a otras enfermedades como la TB estrechamente relacionado con la reactivación de TB latente. Esto implica que el *screening* y profilaxis de TB latente sea una medida fundamental previa al inicio de tratamiento anti-TNF³.

Epidemiología

Los pacientes que presentan algún grado de inmunocompromiso son más susceptibles para el desarrollo de enfermedad tuberculosa. La magnitud de este riesgo se ve afectada por el grado de inmunosupresión y la epidemiología de la tuberculosis en la región.

En 2008, la OMS reportó que aproximadamente una tercera parte de la población mundial presenta tuberculosis latente (TBL) y un 10% de los pacientes con TBL inmunosuprimidos desarrolla formas activas de TB.

En 2010 la incidencia mundial de TB fue de 8.8 millones, de los cuales 1.1 millones (13%) fueron pacientes con HIV.⁴

Existen muchos reportes de infecciones oportunistas y no oportunistas en pacientes que reciben tratamiento con metotrexate, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, corticoides y durante la última década la introducción de bloqueantes de factor de crecimiento TNF-alfa ha aumentado el riesgo de tuberculosis.⁵⁻⁶

En la década de 1990 se confirmó la importancia biológica del TNF en la patogénesis de las enfermedades crónicas inflamatorias no infecciosas de las articulaciones, la piel y el intestino, que afecta a 2-3% de la población. En 2009, más de 2 millones de pacientes en todo el mundo habían recibido antagonistas TNF para el tratamiento de trastornos inflamatorios tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y psoriasis.⁴

Desde la introducción de esta terapia, se han reportado aumento de las tasas de reactivación de TB. De hecho, el riesgo relativo de desarrollar TB es 1.6-25.2 veces mayor en pacientes con artritis reumatoide que recibieron un antagonista del TNF que en los que recibieron otra terapéutica. Si bien esto también depende del contexto clínico y/o geográfico, la tuberculosis activa en estos pacientes suele ser resultado de la reactivación de una infección latente. Además, en países con alta incidencia de TB, los casos causados por nuevas infecciones son también particularmente frecuentes.

Actualmente se encuentran en uso clínico cuatro anticuerpos monoclonales anti-TNF: infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab. Los datos disponibles *in vitro* y epidemiológicos para estos agentes muestran que el riesgo de desarrollo de tuberculosis activa es mayor con infliximab⁷.

Screening de tuberculosis latente

La mayoría de los casos de TB activa en los pacientes tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) es debida a la reactivación de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*.

La TB en pacientes que han sido tratados con estas terapias generalmente es rápidamente progresiva y frecuentemente diseminada. La manera más efectiva de evitar la reactivación es el tratamiento de la infección latente.

La manera de hacer frente a la infección latente por *M. tuberculosis* antes del tratamiento con anti-TNF es un tema que plantea diferencias significativas en cuanto al uso y la interpretación de la prueba de la tuberculina (Mantoux), IGRA y las indicaciones para el tratamiento preventivo.

Hasta hace pocos años el diagnóstico de la infección tuberculosa latente se ha basado únicamente en la utilización del test cutáneo con tuberculina o prueba de tuberculina (PPD-Mantoux). Sin embargo, la PPD tiene una baja sensibilidad (especialmente cuando existe inmunodepresión) y una baja especificidad debido a que la respuesta de hipersensibilidad celular retardada que induce no es específica de la infección TB a causa de que *M. tuberculosis* (MTB) comparte antígenos con *M. bovis* BCG y con el resto de los miembros de la familia de micobacterias.

Por lo tanto, el resultado de la PPD debe interpretarse tomando el riesgo pre-test de infección atribuible a *M. tuberculosis* y el riesgo de reactivación en consideración. Una prueba cutánea de tuberculina positiva en poblaciones en las que la tuberculosis es o ha tenido un gran suceso debe ser considerada como positiva, independientemente de los antecedentes de la vacunación con BCG. A la inversa, puede ser difícil excluir la infección latente por *M. tuberculosis* en las regiones donde la tuberculosis tiene una incidencia baja pero la prevalencia de BCG previa vacunación es alto.

En los últimos años tras la secuenciación del genoma de MTB, se han aislado antígenos que se expresan de forma específica por el MTB complex: los principales son la proteína secretada de 6kD (ESAT6) y la proteína presente en los cultivos, CFP10, y el TB7.7 ambos son antígenos secretados por MTB. Actualmente existen en el mercado los preparados para medir la cantidad de IFN- γ : QuantiFERON®-Gold-In tube o el número de células que lo producen (ELISPOT) tras estimulación con ESAT-6, PPD o un cóctel de antígenos (ESAT6+CFP10) con el T-SPOT-TB®. Ambas técnicas se conocen con el nombre de IGRAs: Interferon-Gamma Release Assays.

IGRAs se basan en el principio de que las células T de los individuos sensibilizados a MTB producen IFN- γ en respuesta a los antígenos micobacterianos, ésta respuesta de producción de IFN- γ reactiva a la estimulación con antígenos específicos de MTB es indicativa de TBL.⁸

IGRA se proponen como una alternativa para la prueba cutánea de la tuberculina. El valor predictivo positivo de IGRA para el desarrollo de la TB es probablemente me-

jor que para una PPD positiva, pero el valor predictivo negativo no está claro. Además el test de IGRA parece tener una menor sensibilidad en pacientes que se encuentran con tratamiento con corticoides.

Algunos pacientes han desarrollado tuberculosis después de recibir infliximab a pesar de presentar PPD negativa inicial, por lo tanto a pesar de PPD negativa se debe indagar sobre la exposición a la tuberculosis.

No debemos olvidar que la radiografía de tórax es útil para identificar evidencias de tuberculosis previa o signos de TB actual en estos pacientes.

Alpha

Por lo antes expuesto queda claro que el screening para TB activa o TBL es prioritario previo al inicio de terapia con anti-TNF-alfa para reducir el riesgo de reactivación de TBL.⁹

En la actualidad en algunos países latinoamericanos la inaccesibilidad a IGRA establece que la PPD junto con la radiografía de tórax y una historia clínica completa que incluya antecedentes personales y familiares de contacto o enfermedad tuberculosa sea la estrategia más considerada.¹⁰

Tratamiento

El TNF juega un rol importante en la defensa contra la infección y en la formación y mantenimiento de granulomas, el tratamiento con anti-TNF-alfa constituirían un riesgo en la reactivación de TBL, probablemente al fallo en la formación del granuloma.¹¹⁻¹²

El tratamiento de la TBL parece ser la estrategia más apropiada para evitar el desarrollo de TB enfermedad en los pacientes candidatos a recibir anti-TNF.

En un trabajo prospectivo que evaluó la prevención de TB en individuos bajo tratamiento con anti-TNF, el riesgo en individuos que presentaron PPD positiva fue reducido en forma significativa con el uso de isoniácida por 9 meses.¹³

Varias guías recomiendan 6 a 9 meses de profilaxis con isoniácida para TB latente ya que el riesgo en el uso de anti TNF de desarrollar TBC enfermedad aumentaría de cuatro a diez veces.¹⁴

Se plantea retrasar la introducción de la terapia anti-TNF durante un mes siguiente al tratamiento preventivo.¹⁴

Sichletidis et al. informaron que la tuberculosis activa se había desarrollado en 1/3 de los pacientes a pesar de la profilaxis con INH (pacientes con PPD ≥ 10 mm que había recibido INH durante 6 meses) en 3 años de seguimiento.¹⁵

En otro estudio se informó que ninguno de los 86 pacientes había desarrollado tuberculosis activa independientemente del uso de la profilaxis con INH en 18 meses, aunque se trató de un período de seguimiento corto.¹⁶

Manadan et al. han informado de que la tuberculosis activa se había desarrollado en 48 pacientes durante 17 meses de seguimiento en pacientes que recibían tratamiento con etanercept.¹⁷

Por otro lado, el tratamiento estándar antituberculosos se recomienda para el tratamiento de la tuberculosis activa en pacientes con terapia anti-TNF, pero no está claro si es prudente suspender la terapia anti-TNF durante el período de tratamiento tuberculoso.¹⁸

En un estudio, sólo tres (1,6%) pacientes habían desarrollado tuberculosis activa en casi 3 años del período de seguimiento y ninguno de ellos había utilizado INH profilaxis.

Se observó que la presencia de agentes inmunosupresores no afectó significativamente los resultados de PPD. Por lo tanto, la PPD sigue siendo confiable y efectiva como método de diagnóstico para la detección de LTBI en la terapia anti-TNF en países donde los IGRA no se encuentran disponibles.

Conclusión

El riesgo de progresión de la infección a la enfermedad por tuberculosis es mayor en los pacientes tratados con factor de necrosis tumoral (TNF).

La mayoría de los casos de TB activa en los pacientes tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral son debidos a la reactivación de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*.

IGRA se proponen como una alternativa para la prueba cutánea de la tuberculina, sin embargo no se encuentra disponible en muchos centros, sobre todo en países de alta incidencia de TB.

En la actualidad en algunos países latinoamericanos la PPD junto con la radiografía de tórax y una historia clínica completa que incluya antecedentes personales y familiares de contacto o enfermedad tuberculosa es la estrategia más utilizada, considerando que en países donde existe alta incidencia de TB la positividad de la PPD no requiera ser acompañada de Rx Tórax compatible con TBL para iniciar tratamiento con isoniácida 300 mg día durante 9 meses en pacientes candidatos a recibir terapia anti TNF. Del mismo modo, la presencia de Rx Tórax compatible en ausencia de PPD positiva puede ser estrategia para iniciar isoniácida.

Bibliografía

1. Bouza E, Moya JG, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:335-61.
2. Francesca Nacci, Marco Matucci-Cerinic. Tuberculosis and other infections in the anti-tumour necrosis factor-alpha (anti-TNF-α) era. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 25 (2011) 375-388.
3. I. Solovic, M. Sester, J.J. Gomez-Reino, H.L. Rieder, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185-1206.
4. Martina Sester, Dragos Bumbacea, Raquel Duarte y Christoph Lange. TB in the immunocompromised host. *Eur Respir Monogr* 2012; 58: 230-241.
5. Francesca Nacci, Marco Matucci-Cerinic. Tuberculosis and other infections in the anti-tumour necrosis factor-alpha (anti-TNF-α) era. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 25. 2011; 375-388.
6. 3- Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafra B, Carmona L, Descalzo MA, Gómez-Reino Study Group. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Medicina Clínica (Barcelona)*; 2011 Apr 21
7. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50: 372-9.
8. M.N. Altet Gómez .IGRAs: diagnóstico *in vitro* de la tuberculosis. *BOL. S VASCO-NAV PEDIATR* 2010; 42: 71-79
9. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2003 jul; 30(7):1436-9
10. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo MBIbadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation latent infection. *Arthritis and Rheumatism* 2007 Jun 15;57 (5): 756-61.
11. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989;56:731-40.
12. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-7.
13. Ismail Hanta & Suleyman Ozbek & Sedat Kuleci. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol* (2008) 27:1083-1086.
14. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D et al. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* (2006) 10(10):1127-1132.
15. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S et al (2007) Isoniazid intervention for latent tuberculosis among 86 patients with rheumatologic disease administered with anti-TNFα. *Clin Rheumatol* 26(11):1867-1870.
16. Manadan AM, Joyce K, Sequeira Wet al (2007) Etanercept therapy in patients with a positive tuberculin skin test. *Clin Exp Rheumatol* 25(5):743-745.
17. American Thoracic Society (2000) Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 61:S221-S247

Cuestionario

- a. *Cómo se realiza el diagnóstico de infección tuberculosa latente en pacientes que reciben inmunomoduladores o agentes biológicos.*
- b. *En qué patologías se utilizan en la actualidad agentes biológicos.*
- c. *Cuál es la droga utilizada en el tratamiento de la infección TB, dosis y tiempo de tratamiento más aconsejado.*
- d. *Cuánto tiempo antes se debería iniciar el tratamiento de la infección latente previo al tratamiento con agentes biológicos.*

IX Conferencia Buenos Aires *V Conferencia Latinoamericana* **Enfoque Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón**

8 - 9 - 10 de mayo 2014

Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center
Buenos Aires, Argentina

Disertantes Internacionales

- » Dr. Federico Capuzzo | **Italia**
- » Dr. Hak Choy | **EE.UU.**
- » Dr. Javier Zulueta | **España**
- » Dr. Mathias Prokof | **Holanda**
- » Dr. Raja Flores | **EE.UU.**

Programa Científico

- » Cesación tabáquica
- » Screening
- » Enfoque actual de la anatomía patológica en Cáncer de Pulmón
- » Rol de la cirugía en enfermedad localmente avanzada
- » Mesotelioma
- » Elecciones de tratamiento en primera línea para enfermedad metastásica
- » Traslocación en NSCLC
- » Mecanismos de resistencia a inhibidores de Tirosin Kinasa
- » Rol de las imágenes en estadificación y evaluación de tratamientos
- » EPOC y Cáncer de Pulmón
- » Radioterapia estereotáctica (SBRT)
- » Concurrencia RT/QT en estadio III

Comité Científico y Organizador

- » Dra. Miryam Losanovsky
- » Dr. Enrique Aman
- » Dr. José Menéndez
- » Dr. Claudio Martin

INSCRIPCIÓN SIN CARGO

Cupos limitados, se requiere inscripción previa
Hasta 30/4 en: www.aamr.org.ar

INFORMES

enfoquepulmon@gmail.com

Impacto del VIH en la sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en la era de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART): un estudio basado en la población

Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A.

Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia

Comentan:

Nicolás Itcovici, Marcela Heres

Fundación Sanatorio Güemes – Hospital Posadas. Buenos Aires, Argentina

Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study



Ramesh Rengan, Nandita Mitra, Kaijun Liao, Katrina Armstrong, Anil Vachani

Introducción

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte entre todas las neoplasias en los Estados Unidos. En 2010 alcanzó un número de 170.000 muertes. Debido a la alta toxicidad, muchos ensayos clínicos excluyen pacientes con comorbilidades, entre ellas el VIH, debido a la mala tolerancia al tratamiento.

Este estudio se diseñó para evaluar la supervivencia de pacientes con CPNPC infectados por VIH en la era HAART comparada con la de los pacientes no infectados. Además, en aquellos pacientes con estadio temprano de CPNPC a quienes se les realizó resección pulmonar también se comparó la supervivencia entre infectados y no infectados.

Los objetivos fueron: establecer si el fenotipo VIH con CPNPC era más agresivo y cuantificar el efecto de la infección viral en el resultado clínico de pacientes con CPNPC. Finalmente, se intentó definir si la infección por VIH incidía en la decisión médica en pacientes con CPNPC.

Materiales y Métodos

Se analizó el *SEER-Medicare database* que incluía pacientes con diagnóstico de CPNPC diagnosticados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2005. *Medicare* es un programa federal de Estados Unidos que provee cobertura sanitaria a pacientes mayores de 65 años, dis-

capitados o con insuficiencia renal crónica terminal. Aquellos pacientes que recibían atención médica de otros sistemas como, por ejemplo, asistencia privada, fueron excluidos del análisis por datos insuficientes. Este análisis fue restringido al período citado para poder analizar pacientes en la era HAART y estadificar su enfermedad oncológica según los marcos actualmente utilizados.

Se consideraron dos grupos: uno de 322 pacientes con infección por VIH y CPNPC (grupo VIH); y un segundo grupo, de 71.976 pacientes con diagnóstico de CPNPC, sin infección de VIH (grupo control).

Resultados

Los pacientes de ambos grupos presentaban edades entre los 69 y los 81 años (mediana 75).

La proporción de pacientes en estadios IIIA, IIIB y IV no fue diferente en ambos grupos. Existió una mayor proporción de pacientes con estadios I y II en el grupo VIH ($p=0,002$). La proporción de afroamericanos en el grupo VIH fue significativamente mayor (23,6% versus 8,4% $p=0,0001$).

La supervivencia media, no ajustada, del grupo control fue de 7 meses (IC 95% 7,0 – 7,0) comparado con 8 meses en el grupo VIH (IC 95% 6,0 – 10,0; $p=0,16$).

Estratificado por estadios, la supervivencia media en los estadios I y II no fue diferente (37 meses en el grupo

Figura 1.
(Ver texto).

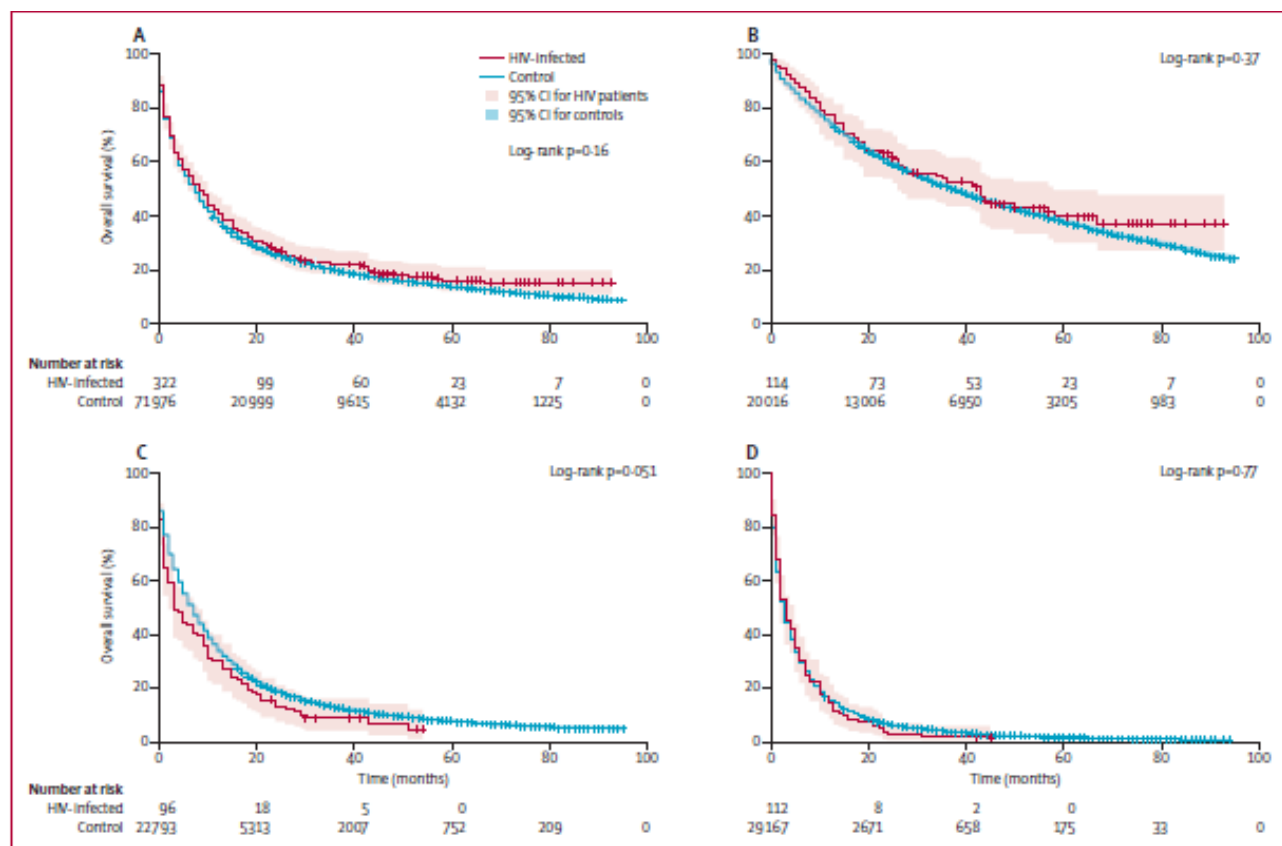


Figure 1: Kaplan-Meier comparative survival of HIV-infected and uninfected control NSCLC patients: (A) all stages; (B) stage I/II; (C) stage IIIA/IIIB; and (D) stage IV

control y 43 meses en el grupo VIH; $p=0,37$). Tampoco hubo diferencias significativas en los estadios IIIA y IIIB (7 ms en el grupo control y 3 m en el grupo VIH; $p=0,051$) ni el estadio IV se (3 m ambos grupos, $p=0,77$).

De los 114 pacientes con VIH en estadio I y II, 92 (80,7%) fueron sometidos a resección pulmonar. De los 20.016 pacientes del grupo control en los mismos estadios, 13.640 (68,1%) recibieron tratamiento quirúrgico. La supervivencia media de los pacientes del grupo VIH en estadios I y II tratados con cirugía de resección fue de 50 meses (IC 95% 42 a inestimable) *versus* 58 meses (IC 95% 57 - 60) en los pacientes del grupo control ($p=0,88$).

Calculado en términos de supervivencia a 5 años tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en aquellos pacientes que recibieron resección pulmonar (47% en el grupo VIH *versus* 49% del grupo control; $p=0,88$).

Discusión

En relación a los resultados obtenidos, la supervivencia no se ve adversamente afectada por la infección por VIH en ninguno de los estadios del CPNPC. La supervivencia después de resección con intención curativa tampoco es diferente. Estos datos sugieren que la presencia de infección con VIH no debería afectar las decisiones terapéuticas en pacientes con CPNPC.

Comentarios del Editor

Antes de extrapolar los datos de este estudio a la población general se debe tener en cuenta que el mismo incluyó sólo pacientes del *Medicare* (mayores de 65 años, discapacitados o con insuficiencia renal crónica terminal, sin otra cobertura médica) y que en los grupos comparados existía diferente composición étnica.

Los datos sugieren que el CPNCP no genera un fenotipo más agresivo en pacientes infectados con VIH y deberían ser tratados.

Con el amplio uso de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART), la incidencia de neoplasias no marcadoras de SIDA entre las personas infectadas con VIH ha aumentado. De estas, la más frecuente es el cáncer de pulmón. Se ha reportado que los pacientes con VIH reciben en menor frecuencia tratamiento oncológico que aquellos paciente no infectados con VIH⁽¹⁾. Existe evidencia de que la infección por VIH es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón, luego de controlar potenciales confundidores como el tabaquismo. Pacientes infectados por VIH tienen por lo menos dos veces mayor riesgo de ser diagnosticados de cáncer de pulmón que pacientes no infectados con VIH⁽²⁾. El riesgo de cáncer de pulmón en pacientes infectados por VIH es inversamente proporcional al recuento de células CD4, y se ha sugerido que el uso de la terapia antirretroviral viral puede reducir el riesgo de cáncer de pulmón.

La edad más joven en el diagnóstico de cáncer de pulmón para los pacientes con VIH se ha informado anteriormente⁽³⁾. No se sabe si esto representa una exposición temprana a factores de riesgo conocidos, como el tabaquismo y el consumo de tabaco o el efecto independiente de la infección por VIH.

Por otro lado, hay evidencia de que en otros cánceres frecuentes como el linfoma no Hodgkin (LNH), aquellos pacientes con VIH y LNH en la era HAART siguen teniendo una mortalidad considerablemente mayor en comparación con los pacientes no infectados por VIH con linfoma no Hodgkin⁽⁴⁾. Está documentado previamente a la introducción de HAART, que los pacientes con CPNCP y VIH tuvieron peores resultados en relación a su edad, en comparación con controles no VIH⁽⁵⁾. Se ha sugerido que este aumento de la mortalidad se debía a que los pacientes eran más jóvenes, y tenían una enfermedad más avanzada y más

agresiva en comparación con los pacientes VIH negativos. Otros han especulado que las personas con cáncer de pulmón relacionado con el VIH se les ofreció tratamiento subóptimo debido a la preocupación sobre mayor comorbilidad asociada al VIH.

Recientemente ha sido comunicado que el riesgo de muerte por cáncer de pulmón fue menor en aquellos pacientes con mayor recuento de CD4 al momento del diagnóstico de cáncer, en aquellos que se alcanzó supresión del ARN del VIH (≤ 400 copias/ml), en aquellos que recibieron algún tratamiento oncológico y en aquellos que tenían enfermedad oncológica marcadora de SIDA o tenían una infección relacionada a NADCs comparado a infección no relacionada a NADC⁽⁶⁾.

Este estudio reproduce resultados previamente obtenidos en pacientes tratados durante la era HAART⁽⁷⁾. Si bien estos resultados difieren de los estudios más antiguos, debe tenerse en cuenta que tres de los cuatro estudios de la era pre HAART no fueron bien controlados. Dos de ellos tenían pacientes de mayor edad en el grupo de no infectados por VIH, mientras que en el otro no se aparearon por estadio de la enfermedad. Puede ser que estos factores sesgaran los resultados en favor de los pacientes no infectados con VIH. Además aquellos pacientes con infección con VIH parecían tener un peor performance status que aquellos pacientes no infectados. Esto se vio asociado a un peor desenlace.

Este estudio, al igual que el de Powles et al. en Gran Bretaña, demuestra que los pacientes HIV positivos tienen iguales expectativas de supervivencia y respuesta al tratamiento y deberían ser manejados con los mismos criterios que los pacientes no infectados. El manejo clínico de pacientes con infección VIH y CPNCP requiere de una intervención multidisciplinaria para optimizar el tratamiento y controlar su toxicidad. Aún no está claro si se justifica suspender la terapia antirretroviral durante la quimioterapia. Sin embargo, si existen realmente interacciones entre la quimioterapia y la terapia HAART, merece la pena considerar más una modificación del régimen antirretroviral que la suspensión del tratamiento, como prevención a largo plazo de progresión del VIH en vista del mal pronóstico de estos pacientes cuando suspenden tratamiento. La profilaxis contra la infección oportunista es crucial en este contexto.

Bibliografía

1. Suneja G, Shiels MS, Melville SK, Williams MA, Rengan R, Engels EA. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS*. 2013;27:459-68.
2. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, Goulet J, Butt AA, Crystal S, Rimland D, Rodriguez-Barradas M, Gibert C, Park LS, Crothers K. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS*. 2012;26:1017-25.
3. D'Jaen GA, Pantanowitz L, Bower M, Buskin S, Neil N, Greco EM, Cooley TP, Henry D, Stem J, Dezube BJ, Stebbing J, Aboulafia DM. Human immunodeficiency virus-associated primary lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a multi-institutional collaboration. *Clin Lung Cancer*. 2010; 11:396-404.
4. Chao C, Xu L, Abrams D, Leyden W, Horberg M, Towner W, Klein D, Tang B, Silverberg M. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24:1765-70.
5. Sridhar KS, Flores MR, Raub WA, Jr, Saldana M. Lung cancer in patients with human immunodeficiency virus infection compared with historic control subjects. *Chest*. 1992;102:1704-08.
6. Achenbach CJ, Cole SR, Kitahata MM, Casper C, Willig JH, Mugavero MJ, Saag MS. Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25:691-700.
7. Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, Nelson M, Shah P, Cox S, Gazzard B, Bower M. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer*. 2003;89:457-59.



CONVOCATORIA / BASES / FORMULARIO

BECAS SEPAR-ALAT 2014:

Para Miembros Activos ALAT

Inscripciones abiertas

Fecha límite: 31 de enero de 2014

Becas 2014

Estimados colegas:

Está **abierta AQUÍ** la Convocatoria a las becas de colaboración iberoamericanas SEPAR-ALAT, y también está disponible el Formulario de Inscripción.

Son **dos becas** destinadas a financiar el traslado y estancia de jóvenes profesionales, socios de ALAT y/o SEPAR, que hayan completado su formación en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades respiratorias y que tengan interés en ampliar su formación clínica, investigadora, educativa u organizativa en el marco de estas enfermedades, en centros de España o Latinoamérica, fuera de su país de residencia.

Esta convocatoria estará abierta **AQUÍ** hasta el próximo **31 de enero de 2014**.

Los invitamos desde ya a participar.



XXVIII CONGRESO CENTROAMERICANO Y DEL CARIBE DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DEL TORAX

V CONGRESO CENTROAMERICANO Y DEL CARIBE DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

XVIII Encuentro de integración Iberoamericana en neumología y cirugía torácica
XIII Curso del American College of Chest Physicians (ACCP)



EL PULMÓN CRITICAMENTE ENFERMO

*Dedicado al XXX aniversario "Residencia de Neumología
Hospital DR. Salvador B. Gautier, Rep. Dom."*

05-09

MARZO 2014

CENTRO DE CONVENCIONES



PUNTA CANA

35

CONFERENCISTAS
INTERNACIONALES

México
España
EEUU

Uruguay
Panamá
Venezuela

Chile
Costa Rica
El Salvador

Guatemala
Nicaragua
Honduras

República
Dominicana

ORGANIZAN



AVALADO POR



AMERICAN COLLEGE OF
CHEST
PHYSICIANS®



INFORMACIÓN • INSCRIPCIÓN • ESTADÍA

WWW.CONGRESONEUMOLOGIACC.COM

UN EVENTO:



PEOPLEMARKETING
Meeting Planner | Health & Travel | Pharmaceutical Marketing

809-276-1539 / 809-276-2583
peoplemarketingrd@gmail.com



LinkedIn



829-898-5710

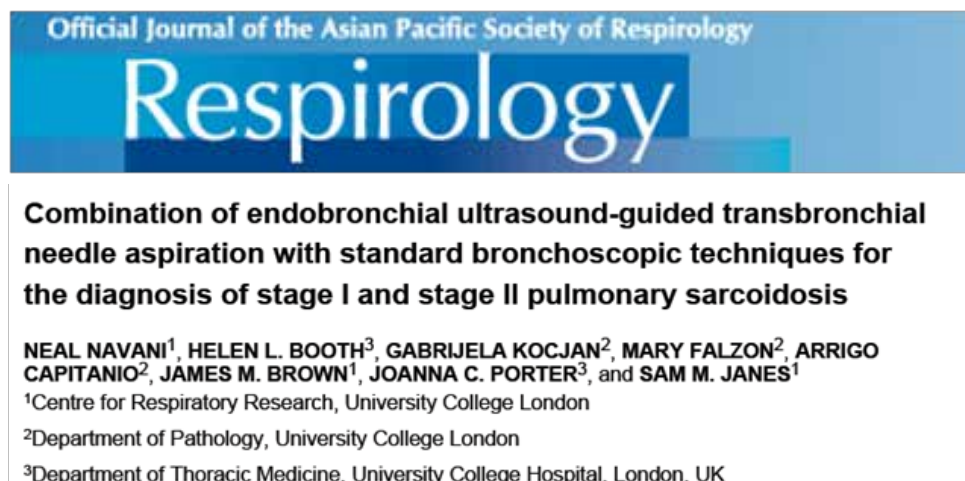
Combinación de aspiración transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial con las técnicas broncoscópicas estándar para el diagnóstico de sarcoidosis pulmonar en estadios I y II

Comentan:

Rubén Macías Jalkn², Henri Colt¹

1. University of California, Irvine, U.S.A.

2. Servicio de Neumología y Broncoscopia del Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.



Objetivos

Las técnicas broncoscópicas estándar (biopsia pulmonar transbronquial y biopsia endobronquial) proporcionan un diagnóstico en el 70% de los pacientes con sarcoidosis pulmonar. Datos previos sugieren que la aspiración por aguja guiada por ultrasonido endobronquial (EBUS-TBNA) tiene una alta sensibilidad en pacientes con sarcoidosis. Este estudio prospectivo se diseñó para evaluar la viabilidad, seguridad y eficacia de estas técnicas en pacientes con sospecha de sarcoidosis y que presentaban ensanchamiento mediastinal o linfadenopatía hilar.

Métodos

Cuarenta pacientes con sospecha de sarcoidosis pulmonar en estadio radiológico I y II fueron sometidos a EBUS-TBNA, seguido de biopsias transbronquial y endobronquial bajo sedación consciente. A todos los pacientes se les realizó Rx, Tx, CT o PET y sobre la base de los hallazgos clínicos y de imágenes se sospechó que tenían sarcoidosis estadio I o II. Se aceptó el diagnóstico de sarcoidosis ante la presencia de granulomas no caseificantes identificados cito o histológicamente junto con la negati-

vidad de todos los estudios bacteriológicos y micológicos. Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente. Los pacientes con EBUS-TBNA negativa se realizaron mediastinoscopia, VATS o disección mediastinal durante la toracotomía.

Resultados

Treinta y nueve de los 40 pacientes se sometieron exitosamente a EBUS-TBNA y a las técnicas broncoscópicas estándar. Veinte y siete pacientes fueron diagnosticados de sarcoidosis, ocho tuvieron tuberculosis, dos tuvieron linfadenopatía reactiva, dos tuvieron linfoma y uno tuvo un adenocarcinoma metastásico. En los pacientes con sarcoidosis, la sensibilidad del EBUS-TBNA para la detección de granulomas no caseificantes fue del 85%, comparado con el 35% para las técnicas broncoscópicas estándar ($p < 0.001$). El rendimiento diagnóstico de ambas fue del 93% ($p < 0.0001$). No hubo falsos positivos. La sensibilidad de las técnicas broncoscópicas estándar sin EBUS fue significativamente menor (35%, $p = < 0.001$).

Conclusiones

EBUS-TBNA puede ser realizado con toda seguridad en combinación con las técnicas broncoscópicas estándar, optimizando el rendimiento diagnóstico en pacientes con sospecha de sarcoidosis pulmonar y linfadenopatía intratorácica.

Comentarios del Editor

EBUS-TBNA es una técnica nueva que está actualmente ocupando un importante terreno para el diagnóstico de agrandamientos de los nódulos linfáticos debido a sarcoidosis y no sólo en el estadiaje de cáncer pulmonar¹⁻². Un diagnóstico histopatológico de sarcoidosis es requerido para excluir otras patologías antes de justificar el uso de tratamiento inmunosupresor, como se pudo observar en este estudio la alta incidencia de tuberculosis a pesar de que se realizó en un país desarrollado, no se diga en regiones endémicas de tuberculosis como es América Latina. Aunque es una muestra pequeña y los pacientes no fueron randomizados, la sensibilidad del EBUS-TBNA es casi similar a otros estudios (85%)³ y que al combinarlos con biopsia transbronquial y biopsia endobronquial en estadios I y II, ésta aumenta su sensibilidad hasta un 93% por lo que se recomendaría su inclusión en las guías de diagnóstico de sarcoidosis por su seguridad, fiabilidad y su eventual disponibilidad a mediano plazo en la mayoría de los centros de referencia hospitalarios.

EBUS tiene también un importante papel en pacientes con reacciones granulomatosas tipo sarcoides, muchas de las cuales son eventualmente diagnosticadas de ser sarcoidosis⁴. En la sarcoidosis, el agrandamiento de los ganglios linfáticos está usualmente presente en las regiones paratraqueal derecha, ventana aorto pulmonar y regiones hiliares, pero la inflamación granulomatosa se observa en muchas otras enfermedades, por lo que es necesario excluir todas las causas posibles, también como correlacionar la histología con otros hallazgos antes de llegar al diagnóstico de

sarcoidosis. Se debe tener en cuenta que han sido descritos, que los ganglios linfáticos pueden tener granulomas caseosos y no-caseosos asociados a malignidad^{5,6}. En general, para establecer un diagnóstico de sarcoidosis es necesario que el granuloma debe estar presente en dos o más órganos, sin que ningún agente conocido que cause una respuesta granulomatosa haya sido identificado. Una búsqueda debe ser realizada para otras causas de inflamación granulomatosa, incluyendo micobacterias, hongos, parásitos y cuerpos extraños. La tuberculosis puede presentarse como no caseosos, y si es alta la sospecha, la muestra debería ser enviada para cultivo. Un importante punto puede ser el hallazgo de granulomas no-caseosos en una reacción sarcoidea. Estos son morfológicamente idénticos a los granulomas de la sarcoidosis. Las reacciones sarcoideas han sido reportadas en paciente con varios linfomas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y en tumor de células germinales, ya sea en los ganglios linfáticos donde drena el tumor o en las estaciones remotas de los ganglios linfáticos⁷. Estos granulomas tipo sarcoide parecen representar un reacción inflamatoria local mediada por células T. La adición de citometría de flujo, técnicas de Biología molecular e inmunohistoquímica, o preparaciones de bloque celular son muy útiles para el diagnóstico.

Bibliografía

1. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, et al: Minimally invasive endoscopic Staging of suspected lung cancer. JAMA 2008; 299:540-46
2. Rosell A, Padrones S, and Lopez-Lisbona R: Endobronchial Ultrasound in Lung Cancer Staging Clinical Pulmonary Medicine • Volume 16, Number 5, September 2009
3. Boujaoude Z, Dahdel M, Pratter M, Kass J: Endobronchial Ultrasound with Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bilateral hilar and Mediastinal lymphadenopathy. J.BroncholInterventPulmonol. Vol 19, Number 1, January 2012
4. Colt HG, Murgu S. The Essential EBUS Bronchoscopist. Bronchoscopy International, 2013, pg 70.
5. Pandey M, Abraham EK, Chandramohan K, et al. Tuberculosis and metastatic carcinoma coexistence in axillary lymph node: a case report. World J SurgOncol. 2003;1:3.
6. Laurberg P. Sarcoid reactions in pulmonary neoplasms. Scand J Respir Dis. 1975; 56:20-27.
7. Steinfert DP, Irving LB. Sarcoidal reactions in regional lymph nodes of patients with non-small cell lung cancer: Incidence and implications for minimally invasive staging with endobronchial ultrasound. Lung Cancer 2009;66:305-308.

Neumonía intersticial no específica variante fibrótica

Luciano Melatini, Tulio Paucci, Julio Silio, Gloria Olmedo

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, 60 años de edad que presenta de 4 meses de evolución disnea progresiva de grandes a pequeños esfuerzos y tos seca. Como antecedentes de relevancia presenta: obesidad IMC 36 kg/m², hipertensión arterial, tabaquismo severo (40 paq./año), transportista de cargas de larga distancia. Evoluciona con dificultad respiratoria en reposo, asocia fiebre y se interna por insuficiencia respiratoria. Al examen físico presenta: discretas acropaquias y uñas en vidrio de reloj. Rales crepitantes en tercio medio e inferior de ambos hemitórax. Sin signos de insuficiencia cardíaca o visceromegalias abdominales.

El laboratorio muestra: Hemograma: 12.100 glóbulos blancos (Neutrófilos: 49%), eosinófilos (2% 240/mm³), linfocitos (37%). Hematocrito 46%, Hemoglobina 16 mg/dl, Glucemia: 1,07 g/L. Urea: 0,48 g/L. Ionograma y orina normales. ERS 100 mm/h y Gases Arteriales: PH 7,35 PO₂ 65 mmHg, PCO₂ 46 mmHg, Bic. 27 meq/l, Sat 90%. El **cultivo de esputo desarrolló *S. pneumoniae*** sensible a penicilinas.

Radiografía de Tórax: Figura 1.

Tomografía de Tórax: Figura 2 (A, B, C).

Pregunta 1:

Cómo describiría la radiografía de tórax y los hallazgos en la tomografía

Se observa en la radiografía de tórax opacidades reticulares y nodulilares bilaterales, simétricas, de vértices a bases. En la tomografía de tórax se observan imágenes nodulilares densas, engrosamientos septales subpleurales y vidrio esmerilado parcheado subpleural. Se observan además adenopatías mediastinales escasas.

Pregunta 2:

¿En base a los hallazgos actuales que diagnósticos diferenciales se pueden plantear?

- **Patología infecciosa respiratoria:** Si bien se aisló un patógeno bacteriano, no pareciera probable que el neumococo desarrolle este patrón micronodulillar. En el caso de sospechar algún agente infeccioso que pudiera corresponder con este cuadro, podría pensarse en micosis profundas. Fundamentalmente la histoplasmosis pulmonar que asocia micronodulos y adenopatías mediastinales. Aunque el paciente no presenta epidemiología positiva se evaluara en estudios posteriores. La tuberculosis también se presenta con micronodulos y adenopatías fundamentalmente en el paciente inmunodeprimido.
- **Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial difusa (RB-ILD):** El paciente presenta un gran habito tabáquico y por ello es una consideración diagnóstica a tener en cuenta. Sin embargo no presenta vidrio esmerilado muy extendido y los nódulos centroacinares de la RB-ILD serían menos definidos y densos.
- **Neumonitis por hipersensibilidad:** El paciente habría presentado exposición a polvillo durante la limpieza de un galpón, sin embargo la exposición fue única y no repetida. Los nódulos en la neumonitis por hipersensibilidad son muy extendidos y de baja atenuación.
- **Sarcoidosis:** Se observa patrón nodular de predominio en campos superiores, retículo y adenopatías mediastinales. Impresiona algo de engrosamiento peribroncovascular que podrían ser características de esta entidad. En contra de este diagnóstico se encuentra la ausencia de cisuras arrosariadas y la no evidencia de adenopatías hiliares típicas.

Se realizaron los siguientes exámenes complementarios:

- Serología HIV (negativa).
- IgM *Chlamydia* y *Mycoplasma pneumoniae* (negativas).



Figura 1



Figura 2A

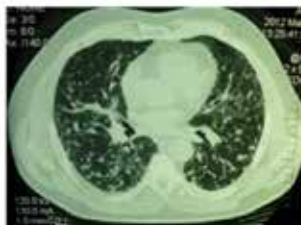


Figura 2B



Figura 2C



Figura 3A



Figura 3B



Figura 3C

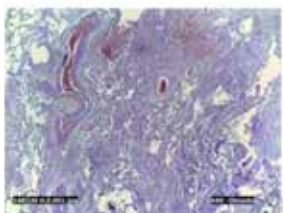


Figura 4A

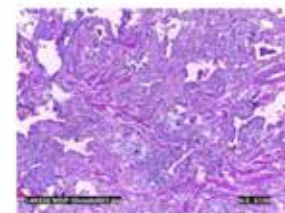


Figura 4B

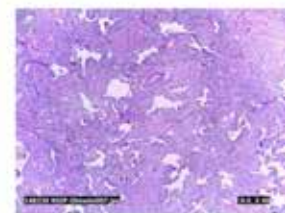


Figura 4C



Figura 5A

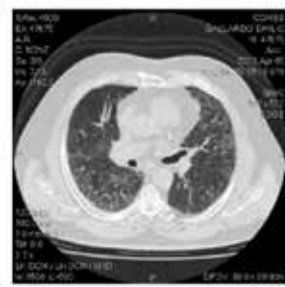


Figura 5B



Figura 5C

- Serología *Aspergillus* e *Histoplasma* (negativas).
 - Fibrobroncoscopia:
 - BAL: negativo células neoplásicas.
 - Citología: 30% linfocitos, 0% eosinófilos, 10% células cilíndricas.
 - Cultivos: BAAR, gérmenes comunes y hongos negativo.
 - Biopsia transbronquial: mucosa bronquial normal.
- Se inició tratamiento: ampicilina 1 g c/6 hs EV e hidrocortisona 300 mg día EV.

El paciente presentó mejoría clínica y radiológica y se le otorgó el alta domiciliaria con tratamiento antibiótico. Se recomendó fuertemente la cesación tabáquica.

En el seguimiento ambulatorio el paciente se encontraba subjetivamente mejor pero persistía con disnea a moderados esfuerzos y presencia de rales crepitantes bibasales. No presentaba ninguna otra manifestación clínica.

El laboratorio mostró ERS 9 mm/H, Látex AR: 128 ui/ml (+) (normal hasta 20), ANA(-), Anti DNA (-), Complemen-

to Normal, Esclero 70 negativo, Anca P (-), Anca C (+) 1/40 (VN menor 1/20). ECA: (-)51 (VN 8-52), PCR: 0,34 (negativa), Procalcitonina: Negativa y PPD "no reactiva"

Un ecocardiograma mostró cavidades Izquierdas y FS-VI normales y cavidades derechas normales. La presión de la arteria pulmonar no fue evaluable.

Una poligrafía respiratoria domiciliaria mostró trastorno respiratorio vinculado al sueño severo Tipo SAHOS con un Índice de Apneas-Hipopneas: 102 eventos/hora. (55 apneas obstructivas, 46 hipopneas, 1 apnea central) y un índice de desaturación de 101 eventos/hora.

La función pulmonar mostró FVC: 2,19 L (60%) con FEV1/FVC: 90%, FEV 1: 1,97 L (70%), TLC: 4,31 L (76%) y una DLCO cor: 12,68 ml/min/mmHg (48%)

Una nueva TC de tórax se muestra en la Figura 3 (A, B, C).

Pregunta 3:

Cómo describiría la tomografía de tórax

La TC presenta opacidades reticulares, engrosamientos septales y vidrio esmerilado con discreto predominio subpleural, mínimo engrosamiento peribroncovascular y mínimas bronquiectasias de tracción basales.

Pregunta 4:

A la luz de estos hallazgos que diagnósticos diferenciales y conductas adoptaría:

1. Vasculitis pulmonar e iniciaría tratamiento inmunosupresor.
2. Enfermedad intersticial difusa asociada a artritis reumatoide.
3. Enfermedad intersticial aún no caracterizada y le indicaría biopsia de pulmón.
4. Iniciaría tratamiento con corticoides sistémicos y evaluaría la respuesta terapéutica.

El paciente no presentaba fenómenos vasculíticos, renales, ni asociaba trastornos articulares de ningún tipo. Fue interconsultado el servicio de Reumatología quienes no identifican enfermedad del tejido conectivo actual. Si bien no se descarta que el proceso pulmonar sea el inicio de alguna enfermedad reumática, muchas enfermedades intersticiales del pulmón presentan anticuerpos positivos para enfermedades autoinmunitarias sin llegar a serlas ^{1,2}. Inclusive la neumonía intersticial inespecífica puede ser considerada una entidad autoinmunitaria con manifestación propia y única a nivel pulmonar ².

Ante la presencia de enfermedad intersticial pulmo-

nar aún no caracterizada, la ausencia de diagnósticos asociados, la necesidad de no realizar tratamientos inmunosupresores a ciegas y ante la falta de un diagnóstico definitivo con los elementos clínicos y radiológicos, se realizó biopsia de pulmón por VATS tomando biopsias de tres lóbulos en el pulmón derecho.

Resultado de Anatomía Patológica

Parénquima pulmonar con extenso reemplazo por bandas de tejido colágeno de distribución irregular, infiltrados inflamatorios mononucleares dispersos que alternan con parénquima normal, en zonas de fibrosis proliferación desordenada de manojo de músculo liso.

Conclusión y diagnóstico

Neumonía intersticial inespecífica en etapa fibrosa.

Figura 4 (A, B, C): microfotografías de la anatomía patológica.

Posteriormente a la biopsia se indicó meprednisona 1 mg/kg día, tratamiento anti reflujo gastro-esofágico, tratamiento de las apneas del sueño con CPAP y continuar con la cesación tabáquica.

Luego de 45 días el laboratorio pulmonar mostró FVC: 2,13 L (58%), FEV1/FVC: 88%, FEV1: 2,76 L (68%), TLC: 4,16 L (74%), DLCO cor : 10,96 ml/min/mmHg (40%)

Una nueva TC de tórax se muestra en la figura 5 (A, B, C).

El paciente persistió con las alteraciones tomográficas de igual o mayor magnitud. El laboratorio pulmonar no evidenció disminución significativa del FVC y DLCO por lo que se considero estabilidad clínica. Se decidió disminución gradual del tratamiento corticoide y asociar inmunosupresores.

CONCLUSIONES

La neumonía intersticial no específica (NSIP) se encuentra dentro del espectro de las neumonías intersticiales idiopáticas de la clasificación de la ATS¹, podemos encontrar fundamentalmente dos variantes: una celular con predominio de inflamación linfocítica y otra fibrosa que asocia focos de fibrosis, como en este caso. Poseen una diferencia fundamental en el pronóstico a largo plazo ya que la variante celular tiene una gran respuesta al tratamiento médico con sobrevida muy superior^{1,4}. Sin embargo, en la NSIP fibrótica la respuesta es mucho más pobre o nula, asemejando su pronóstico a una situación intermedia entre la variante celular y la FPI ⁴.

La tomografía de inicio mostró un patrón nodulillar que no es típico de la NSIP, sin embargo con la evo-

lución de la enfermedad adoptó imágenes reticulares finas y vidrio esmerilado de discreta ubicación subpleural que asemejan a una descripción clásica. El rol de los métodos diagnósticos para diagnóstico en NSIP y su diferenciación entre variante celular o fibrótica y UIP es controversial. Los hallazgos en TACAR más frecuentes son vidrio esmerilado, opacidades reticulares y consolidación, siendo más frecuente el vidrio esmerilado en la NSIP celular³. La presencia de panalización orienta a UIP o NSIP fibrótica aunque pueden encontrarse estos patrones anatomopatológicos en pacientes con tomografías no típicas de UIP³. En cuando al examen funcional respiratorio se mostró alterado desde el inicio pero no mostró declinaciones significativas, quizás estabilizado por el tratamiento. La declinación de la CVF y la DLCO se asocia a pronósticos más sombríos⁴.

EL BAL con recuento celular podría mostrar linfocitosis en pacientes con NSIP, aunque la prevalencia de este hallazgo varía según se demostró en distintos estudios⁴. Este paciente mostró un claro aumento de los linfocitos en el lavado.

La biopsia de pulmón podría tener un rol fundamental en los patrones NSIP debido a que permite diferenciar la variante celular de la fibrótica o con focos de UIP, básicamente con fines pronósticos¹.

El paciente siempre mostró presencia de autoinmunidad; esto no se vinculó con síntomas o signos clínicos de alguna entidad específica. La NSIP se encuentra frecuentemente asociada a algunas enfermedades del co-

lígeno como la esclerodermia, la artritis reumatoide y la poli-dermatomiositis², sin embargo se la puede ver como una entidad pulmonar exclusiva, a veces con manifestaciones autoinmunitarias —como ser la presencia de autoanticuerpos—, lo que revela la posibilidad del mecanismo autoinmunitario en su patogenia².

En cuanto al tratamiento, se recomienda iniciar tratamiento corticoideo y asociar de inicio o ante la falta de respuesta médica el tratamiento inmunosupresor⁴. Pudiera haber asociación causal o de empeoramiento de la enfermedad intersticial cuando se encuentran presentes la enfermedad por reflujo gastroesofágico y las apneas del sueño⁵, por lo que se recomienda su búsqueda sistemática y eventual tratamiento. La respuesta al tratamiento en las formas fibrosas de la NSIP, tal como se ve en este caso, es pobre.

Bibliografía

1. American thoracic society/ European Respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE; Vol 165. pp 277–304, 2002.
2. Romagnoli M, Nannini C, Piciocchi S, Girelli F, Gurioli C, Casoni G, Ravaglia C, Tomassetti S, Gurioli Ch, Gavelli G, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? Eur Respir J. 2011;38:384–391.
3. Kligerman S, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific Interstitial Pneumonia: Radiologic, Clinical, and pathologic considerations. Radiographics 2009; 29: 73-87.
4. Poletti V, Romagnoli M, Piciocchi S, Chilosi M. Current status of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2012; 33(05): 440-449.
5. Tabaj G, Visentini D, Grodnitzky ML, et al. Frecuencia de trastornos respiratorios del sueño en pacientes con enfermedad difusa del parénquima pulmonar. Revista Americana de Medicina Respiratoria 2013; 1: 12-18.

Linfoma primario pulmonar MALT

Gabriela De Gálvez¹, Juan Barcia², Pablo Curbelo³

1. Hematología. Facultad de Medicina, UdelaR. Uruguay.

2. Anatomía patológica. Facultad de Medicina, UdelaR. Uruguay

3. Instituto del Tórax. Facultad de Medicina, UdelaR. Uruguay

CASO CLÍNICO

Hombre 53 años con nódulos pulmonares múltiples, tos y ojo seco.

Sexo masculino 53 años, ex fumador 20 paquetes/año.

Sin antecedentes patológicos ni ambientales a destacar.

Comienza en junio 2011 con tos con secreciones bronquiales mucopurulentas. Infiltrado basal en radiología de tórax que se interpretó inicialmente como neumonía comunitaria tratado con ampicilina sulbactam v.o.

En enero de 2012 es referido al servicio de neumología por persistencia de imágenes radiológicas.

No presentó fiebre, sudoración nocturna ni adelgazamiento. No disnea ni hemoptisis.

Refería ojo seco. No presentó sequedad oral, fenómeno de Raynaud, lesiones cutáneo mucosas, artritis ni otros síntomas sugestivos de afección sistémica autoinmune.

No recibió medicación neumotóxica.

Examen clínico: Sat O₂ al aire 98%, PA 120/80, FC 78 pm ruidos bien golpeados.

No hipocratismo digital, mucosas normocoloreadas sin lesiones, no lesiones cutáneas.

No adenopatías en territorios superficiales.

Respiratorio: rales finos bibasales.

Abdomen depresible no hepatomegalia ni esplenomegalia.

Examen osteoarticular y neurológico sin alteraciones.

El laboratorio evidenció: hemograma, función renal, funcional hepático normales. Orina con sedimento urinario normal. VES 40 mm.

Describe los hallazgos de la tomografía de tórax de alta resolución (Figura 1)

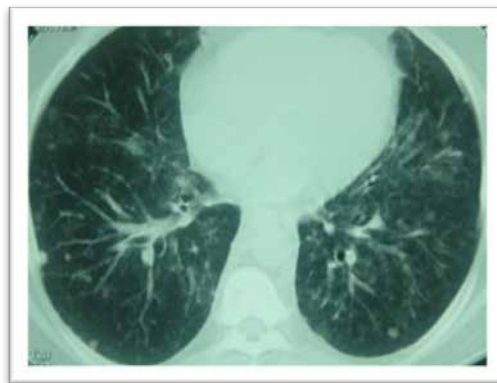


Figura 1. TC tórax alta resolución

La ventana para parénquima evidenció un proceso intersticial con nódulos pequeños y medianos distribuidos a predominio axial y subpleural con algunas áreas focales en vidrio deslustrado. En la ventana mediastinal mostró una adenopatía subcarinal de 1 cm no significativa.

¿Cuáles son sus planteos diagnósticos clínico imagenológicos?

El tiempo de evolución del cuadro, ausencia de cuadro toxinfecioso y lo indolente del mismo, alejó la posible **etiología infecciosa**. Se solicitó LBA para estudios microbiológicos que fueron negativos incluyendo gérmenes de lento crecimiento como tuberculosis o micosis.

La **sarcoidosis** fue un diagnóstico probable dado el compromiso tomográfico multinodular de distribución axial y subpleural. La misma fue descartada definitivamente por los hallazgos histopatológicos como veremos.

La presencia de **ojo seco** planteó la posibilidad de Sí-

drome de Sjögren que puede asociarse a neumonía intersticial linfoide o neumonía intersticial no específica. Sin embargo, la presentación a nódulos múltiples no es habitual en estas entidades.

La **artritis reumatoidea** si bien podía explicar la asociación de síndrome seco, fue alejada por la ausencia de sintomatología articular y los hallazgos de la imagenología. La artritis reumatoidea puede presentarse con diferentes formas de compromiso pulmonar como intersticiopatía, nódulos reumatoideos sólidos o imágenes en árbol brotado propias de la bronquiolitis folicular.

La ausencia de nódulos cavitados, compromiso del aparato respiratorio superior y afección renal, alejaron la posibilidad de una **vasculitis pulmonar**.

Por último, solamente la biopsia pulmonar permitió descartar definitivamente la **patología neoplásica** metastásica o el carcinoma bronquioloalveolar.

Exámenes dirigidos a descartar los planteos diagnósticos previos
LBA con estudio microbiológico para bacterias, micosis, TBC y *Pneumocytis jiroveci* fueron negativos. La citología del LBA mostró linfocitos 30% sin otros elementos a destacar. Biopsia transbrónquica descartó la presencia de granulomas sarcoideos y no evidenció afección neoplásica.

Conectivograma normal: Anca, ANA, AntiDNA, Anti Ro, Anti La, Factor reumatoideo negativos. HIV negativo.

Espirometría y volúmenes pulmonares normales. DLCO 67%.

Test de marcha en 6 minutos con distancia recorrida de 586 m, sin desaturación al esfuerzo.

Se avanzó en el diagnóstico con una biopsia pulmonar por videotoracoscopia que informó *infiltrado intersticial linfoide difuso* sin granulomas ni células neoplásicas.

Se completó estudio de Inmunohistoquímica que fue compatible con **linfoma pulmonar a células B**. (Figura 2)

¿Cómo se confirma que se trata de un linfoma pulmonar primario o secundario?

Los estudios para evaluar el compromiso nodal extrapulmonar deben incluir TC de abdomen y pelvis descartando la presencia de adenopatías significativas, así como la presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia.

Se debe realizar asimismo una biopsia de médula ósea descartando la infiltración linfomatosa. Ambos estudios fueron negativos en nuestro paciente confirmando la presencia de un linfoma primario pulmonar MALT.

¿Cuál es el tratamiento a realizar en estos casos?

El tratamiento debe ser dirigido por hemato-oncólogo y puede incluir el uso de monoquimioterapia, poliquimioterapia o radioterapia según el caso.

En nuestro paciente se realizó un plan de poliquimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y prednisona asociado a rituximab por 6 ciclos. Cursó con buena tolerancia con regresión total de lesiones pulmonares. (Figura 3)

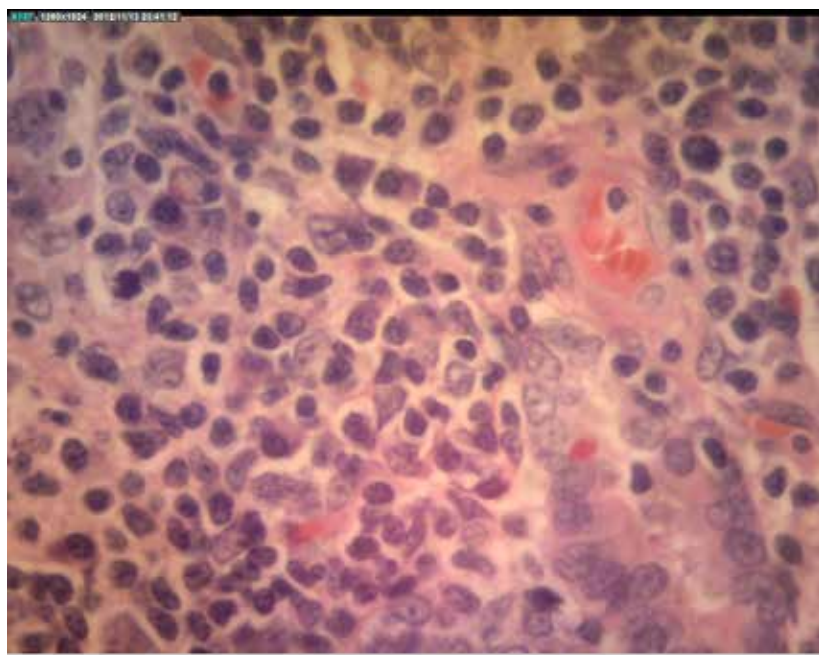
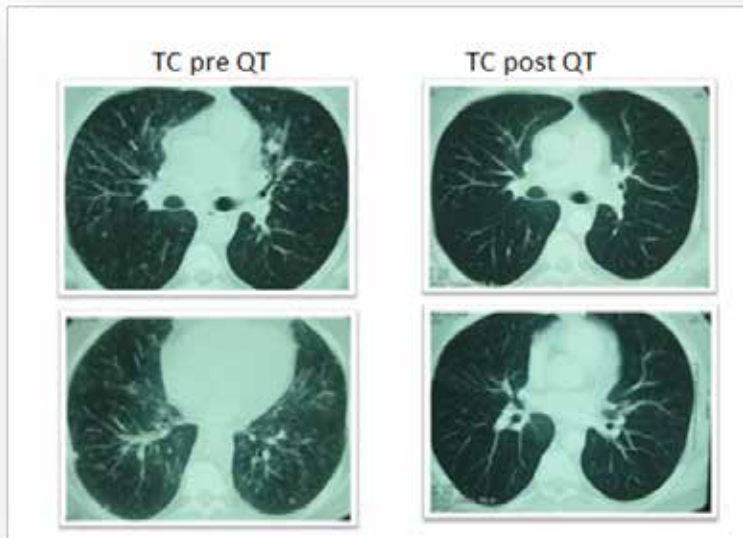


Figura 2.

Infiltrado celular linfoide con elementos pequeños, blastos dispersos y plasmocitos aislados. Presencia de lesión linfoepitelial (cuadrante inferior derecho). 20X, HE.

**Figura 3.**

Ver texto.

Discusión

Se presentó un caso de un paciente de 56 años sexo masculino con un cuadro clínico de 6 meses de evolución, poco sintomático con tos, sequedad ocular, estado general conservado e imágenes pulmonares multinodulares.

El diagnóstico definitivo fue el de **Linfoma primario pulmonar MALT**.

Se trata de una de las enfermedades linfoproliferativas pulmonares menos frecuentes.^(1,2)

Dichas enfermedades incluyen desde entidades benignas o reactivas como la bronquiolitis folicular, la hiperplasia nodular linfoide o la neumonía intersticial linfoide a entidades con clonalidad neoplásica como linfomas con compromiso pulmonar secundario, linfomas de la zona marginal primarios del pulmón (BALT) o linfomas propios de pacientes inmunosuprimidos o trasplantados. (Tabla 1).

Tabla 1.

Afecciones linfoproliferativas pulmonares y su asociación a inmunosupresión o desórdenes autoinmunes.

Bronquiolitis folicular (<i>Artritis reumatoidea, Sjogren</i>)
Hiperplasia nodular linfoide
Neumonía intersticial linfoide (<i>Artritis reumatoidea, Sjogren, HIV</i>)
Linfoma primario de pulmón MALT (<i>Sjogren</i>)
Linfoma B difuso células grandes (<i>Inmunosupresión en trasplantados, Epstein Barr virus</i>)
Linfomas secundarios (<i>no Hodgkin, Hodgkin</i>)
Linfomas asociados a SIDA (<i>HIV</i>)
Desórdenes linfoproliferativos postrasplante (<i>Epstein Barr virus</i>)

Las afecciones benignas son secundarias a la estimulación antigénica del tejido linfoideo asociado a la mucosa bronquial.

Muchas de estas afecciones linfoproliferativas se asocian a inmunosupresión o desórdenes autoinmunes incluyendo el síndrome de Sjögren manifestado en este caso.

El linfoma BALT es un tipo poco frecuente de linfoma extranodal que comparte características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas con otros linfomas de la zona marginal asociados a tejido mucoso (MALT).

Se origina en la zona marginal de folículos linfoides reactivos y secundariamente se extiende por la mucosa e invade el epitelio bronquial dando lugar a lesiones linfoepiteliales características. Su aparición puede estar precedida por estimulación antigénica crónica por un proceso autoinmune o una infección persistente.

Las células linfomatosas presentan un inmunofenotipo igual a los linfocitos B normales de la zona marginal (CD20+, CD21+, CD35+, IgM+, IgD-). La alteración estructural citogenética más frecuentemente asociada a los linfomas MALT es la t(11;18)(q21;q21)API2/MALT1 presente en aproximadamente un tercio de casos, recomendándose su determinación mediante FISH o PCR.

Su curso clínico es indolente. Su presentación es frecuentemente asintomática siendo un hallazgo casual por imagenología la cual incluye la presencia de nódulos pulmonares o consolidación múltiple y bilateral (> 70%), afección peribroncovascular y adenopatías hiliomediastinales (30%)⁽⁴⁾

Las alternativas terapéuticas comprenden desde tratamiento quirúrgico a radioterapia, quimioterapia con agente único o en asociación y anticuerpos antiCD 20 y debe optarse según las características de presentación y

del paciente. Se ha reportado una sobrevida a 5 años de 85% y una sobrevida media mayor a 10 años.

Puntos a destacar:

- **Los linfomas deben incluirse en el diagnóstico diferencial de los procesos multinodulares pulmonares.**
- **El linfoma pulmonar primario MALT es de las afecciones linfoproliferativas pulmonares más infrecuentes, suele ser asintomático y de hallazgo imagenológico.**
- **Afecciones autoinmunes como el síndrome de Sjogren y estados de inmunosupresión pueden asociarse a enfermedades linfoproliferativas pulmonares B o M.**
- **El hallazgo histológico de infiltrado pulmonar linfocitario exige realizar inmunohistoquímica descartando la clonalidad o carácter neoplásico del proceso.**

Referencias

1. L Hoste RJ Jr, Filippa DA, Lieberman PH, Bretsky S. Primary pulmonary lymphomas. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 1984; 54: 1397–1406.
2. Kennedy JL, Nathwani BN, Burke JS, Hill LR, Rappaport H. Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. A clinicopathologic and immunologic study of 64 patients. *Cancer* 1985; 56: 539–552.
3. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993; 103:201–208.
4. Hare S, Souza C A, Bain G, Seely J M, Gomes M M, Quigley M, The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative, Disease, *The British Journal of Radiology*, 85 (2012), 848–864

Lecturas destacadas en nuestro sitio web

Nuevos artículos e información relevante para los miembros ALAT.



ARTÍCULO ESPECIAL

Salud respiratoria en América Latina: número de especialistas y formación de recursos humanos

Juan Carlos Vázquez-García, Jorge Salas-Hernández,
Rogelio Pérez Padilla y María Montes de Oca



Recomendamos

Reunión RELAHP
En marcha el registro



relahp
Registro Latinoamericano de Hipertensión Pulmonar

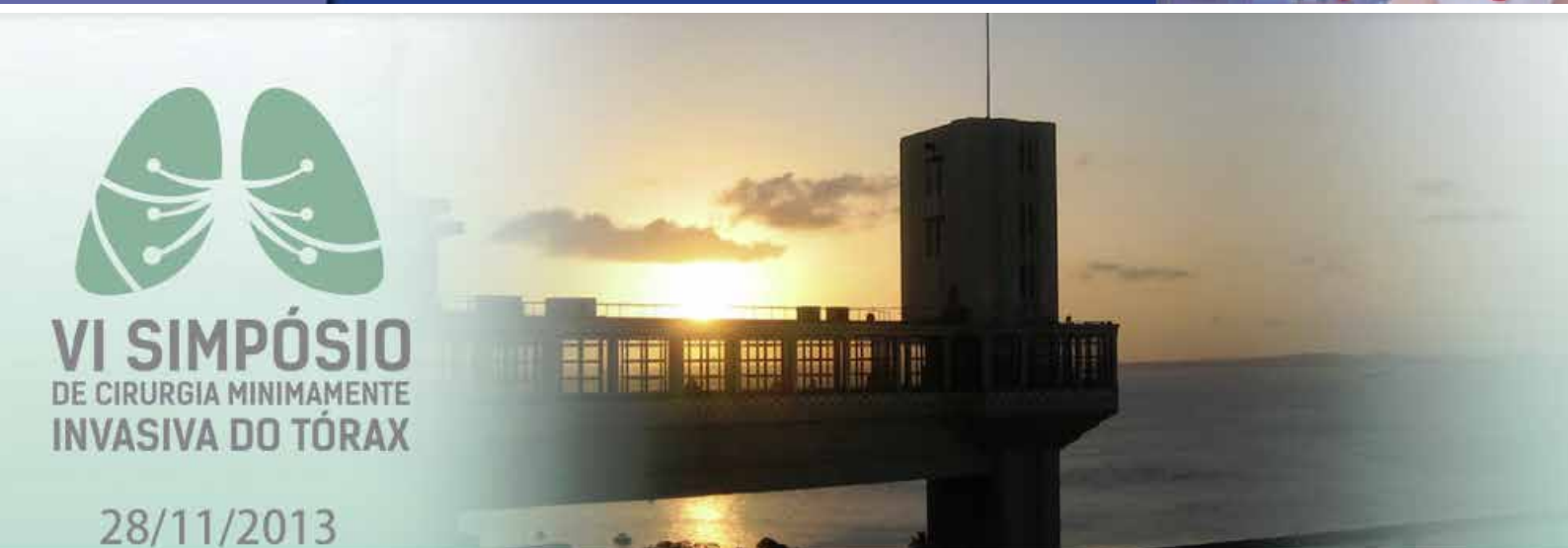
Eventos recomendados



 **1ST INTERNATIONAL WORKSHOP
ON LUNG HEALTH**
COPD: THE NEW PARADIGMS

12 - 14 December, 2013 **MONACO**

www.copd2013.org



 **VI SIMPÓSIO
DE CIRURGIA MINIMAMENTE
INVASIVA DO TÓRAX**

28/11/2013



 **47 CONGRESO NACIONAL
SEPAR**
6-9 de junio
2014



XXII Congreso STALYC
XII Congreso Argentino SAT

XXII Congreso Latinoamericano y del Caribe de Trasplante

XII Congreso Argentino de Trasplante



1º al 4 de diciembre de 2013
Panamericano Hotels & Resort
Buenos Aires, Argentina



www.stalyc-sat-2013.org

9º Congreso
ALAT
Medellín - Colombia
2014



**¡Los esperamos en
Medellín,
Colombia 2014!**



Contacto 9º Congreso ALAT:

Secretaría ALAT:
secretaria.alat@gmail.com
www.congresosalat.org
www.alatorax.org

En Ciudad Sede:

Organización logística
María Andrea Giraldo
magpydeeventos@gmail.com
Agencia de viajes: Otro Viaje
<http://www.otroviaje.com/siev/aplicaciones/cotizador/booking.php?producto=4304>
comercial@viajesdestinoantioquia.com



< Isologotipo ALAT 2014

Mantente en contacto

Asociación Latinoamericana de Tórax Associação Latino-americana do Tórax

Sede Administrativa

Mario Cassinoni 1689.
Montevideo, CP 11200.
Uruguay

Contacto Secretaría ALAT

Mariela Rodríguez
secretaria.alat@gmail.com

www.alatorax.org / www.congresosalat.org