



# Revista SOCAMPAR

Patología del tórax

---

Volumen 3

Número 1

Marzo 2018



# Revista

# SOCAMPAR

## Patología del tórax

Órgano oficial de la Sociedad Castellano-Manchega de Patología Respiratoria

### Comité editorial

Raúl Godoy Mayoral	Carlos Bujalance Cabrera
Carlos Alberto Rombolá	José Gallardo Carrasco
María Eugenia Casado López	Encarnación López Gabaldón
Raúl Hidalgo Carvajal	Francisco Javier Agustín Martínez
Juan Carlos Ceballos Romero	Francisco L. Gil Muñoz

### Editor y maquetador

Sergio García Castillo

### Comité asesor

Aurelio Arnedillo Muñoz	Aurelio L. Wangüemert Pérez
Esther Barreiro Portela	José Antonio Rodríguez Montes
Felipe Villar Álvarez	Jesús M. Culebras

*La recepción de un trabajo por la revista no implica su publicación. El autor será informado del proceso de evaluación. La presentación de un trabajo a la revista supone el permiso para la publicación y difusión por parte de ésta del autor. El autor debe manifestar que su trabajo respeta los derechos de autor de terceros.*

<http://www.revista-socampar.com>

<http://www.socampar.com>

# SOCAMPAR

Sociedad Castellano-Manchega de Patología Respiratoria

**Presidente:** Raúl Godoy Mayoral

**Vicepresidente:** Carlos Alberto Rombolá

**Tesorera:** María Eugenia Casado López

**Secretaría:** Raúl Hidalgo Carvajal

### Vocales:

Albacete: Juan Carlos Ceballos Romero

Ciudad Real: Carlos Bujalance Cabrera

Cuenca: María Eugenia Casado López

Guadalajara: José Gallardo Carrasco

Toledo: Encarnación López Gabaldón

Vocal de residentes: Francisco Javier Agustín Martínez

### Webmasters:

Francisco L. Gil Muñoz

Francisco Javier Agustín Martínez





## ÍNDICE

---

### EDITORIAL

- La importancia de una revista científica como SOCAMPAR en castellano y su valor** 5  
**The importance of a scientific journal in Spanish like SOCAMPAR and its value**  
*Culebras JM*

### ORIGINAL

- Calidad del diagnóstico en pacientes ingresados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** 7  
**Quality of diagnosis in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**  
*Medina González D, Izquierdo Alonso JL*

### REVISIÓN

- Actualización en el manejo del tromboembolismo pulmonar agudo** 12  
**Update on the management of acute pulmonary thromboembolism**  
*Gutiérrez González N, Almonte Batista W, López Miguel CP, Agustín Martínez FJ, García Guerra JA, Hurtado Fuentes A*

### ARTÍCULO ESPECIAL: CONSENSO

- Vacunación de la población de 65 años en Castilla-La Mancha con la vacuna antineumocócica conjugada 13valente (VNC13)** 20  
**Vaccination of the 65-year-old population in Castilla-La Mancha with the pneumococcal vaccine conjugated 13valente (VNC13)**  
*Sociedad Castellano Manchega de Patología Respiratoria (SOCAMPAR), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG Castilla-La Mancha), Sociedad Castellano Manchega de Geriatria y Gerontología (SCMGG), Sociedad Castellano Manchega de Medicina Preventiva y Salud Pública, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN Castilla-La Mancha), Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC Castilla-La Mancha), Sociedad de Medicina Interna de Madrid-Castilla La Mancha, Sociedad Castellana de Cardiología (SCC)*

### CASOS CLÍNICOS

- Avances en el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica** 28  
**Advances in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergilosis**  
*Peña Durán A*
- Neumonía lipoidea: una manera diferente de llegar al diagnóstico** 31  
**Lipoid pneumonia: a different way to get to the diagnosis**  
*Herrero B, Ordóñez I, Lázaro J, Bujalance C, Mata P, Gil J*



## EDITORIAL

### La importancia de una revista científica como SOCAMPAR en castellano y su valor

#### The importance of a scientific journal in Spanish like SOCAMPAR and its value

Autor: Jesús M. Culebras

La difusión y la accesibilidad a la información por vía electrónica han alcanzado unos niveles que no eran en absoluto imaginables a finales del siglo XX. Antes de la era de Internet el acceso a la información científica se limitaba a las revistas propias, a las que hubiera en la biblioteca del centro de trabajo y, si fuera el caso, en otros centros geográficamente accesibles. Cuando se precisaba un artículo que no estuviera al alcance, la mecánica era enviar una tarjeta postal al autor y solicitar, si lo tenía a bien, que nos enviara una separata. Así, eventualmente, al cabo de unas semanas recibíamos, o no, la separata. Puede comprenderse que en estas circunstancias el acceso a la información era francamente limitado, especialmente en los países sin infraestructura o en centros de nueva creación con bibliotecas incipientes.

A día de hoy el acceso a la información es inmediato. Incluso, las revistas, una vez aceptado un artículo científico, y antes de ubicarlo en un número determinado de revista, lo ponen a disposición de los lectores. Lo que se denomina en inglés *epub ahead*, que en castellano diríamos publicación electrónica adelantada.

La desaparición del papel y el paso a la electrónica han conferido una nueva dimensión a las revistas porque ya no hay espacio físico (el papel impreso) que se llene y, por tanto, limitante. Las revistas que así lo han decidido en su política editorial, han crecido de manera espectacular. El caso más llamativo es *Plos One*, que ha pasado de publicar en 2009 un centenar de artículos anuales a difundir en 2017 50000 artículos.

La mutación editorial ha sido en los años de Internet total. Algunas revistas que no se han adaptado, han desaparecido. Otras, como la mencionada *Plos One*, han crecido de manera exponencial. Por su parte, los diversos actores de la edición han visto modificado su comportamiento.

En la época del papel había cuatro agentes: el editor, que regía las directrices de la revista, el patrocinador, que financiaba los costes de edición, el investigador, que aportaba lo que había de publicarse y el lector. El editor estaba con frecuencia vinculado a sociedades científicas o instituciones académicas que lo avalaban. El patrocinio corría a cargo, habitualmente, de empresas comerciales y laboratorios. La tarea del autor se circunscribía a contribuir con sus observaciones y experimentos a la elabora-

ción de artículos que serían sometidos a revisión previa a su aceptación.

Hoy, el patrocinador prácticamente ha desaparecido; el editor en muchos casos ha pasado a empresas editoriales cada vez de mayor envergadura, en ocasiones, próximas a monopolios con ánimo de lucro y para financiar el proceso se exige cada vez con más frecuencia que el autor se haga cargo de los costes o se repercutan al lector. Tanto se ha generalizado esta práctica que en los presupuestos de proyectos de investigación se incluye ya un apartado de costes de publicación.

En Internet se han vehiculizado las publicaciones científicas a través de bases de datos y repositorios que facilitan el acceso a la información. Dicho acceso a bases de datos y repositorios está condicionado por una serie de características que hay que cumplir para hacerse un hueco en las mismas. Esta es la dificultad que encuentran las revistas de nueva creación.

¿Qué le pide el autor a una revista? Que esté en bases de datos y repositorios para que sea accesible; cuanto más se difunda el conocimiento, mejor. Hay otro aspecto íntimamente ligado a lo anterior: algunas bases de datos o repositorios evalúan y cuantifican la calidad de lo publicado mediante factor de impacto, número de accesos, etc., lo cual es de gran utilidad para documentar el *curriculum* del autor.

Para una revista de nueva creación es fácil conseguir su difusión en Internet. Basta con estar en una base de datos de libre acceso. Pero la valoración de su calidad exige entrar en determinadas bases, *web of Science*, *Scopus*, que en revistas de reciente creación dificultan el acceso, con la particularidad de que si la publicación es en idioma no inglés, las dificultades son muchísimo mayores.

¿Cuál es la situación de SOCAMPAR, la revista que nos ocupa? SOCAMPAR, revista científica con revisión por pares, está en su tercer año de existencia y es el Órgano oficial de la Sociedad Castellano-Manchega de Patología Respiratoria. Cuenta con 101 miembros activos profesionalmente. En SOCAMPAR se han publicado a lo largo de sus escasos dos años de existencia cinco números, con nueve artículos de revisión, siete originales y un documento de consenso, además de casos clínicos y editoriales. Su visibilidad en Internet está garantizada por el acceso directo a su página web y, de momento,

con el acceso a las bases de datos DOAJ, Latindex y *Reviewer Credits*.

Lo que adolece SOCAMPAR es figurar en bases de datos que cuantifiquen su calidad. Este anhelo es perfectamente lícito para los autores que en todo momento desean justificar sus méritos. Pero, aunque no se cuantifique, a través de SOCAMPAR sus contribuciones científicas están diseminadas en Internet y a ellas se tiene acceso en el mundo entero. ¿Cuándo accederá SOCAMPAR a las bases de datos como *web of Science* o *Scopus*? Probablemente sea un horizonte lejano. Lo que hay que considerar es que el universo de Internet está en constante cambio y hay una mayoría de revistas como SOCAMPAR. Los méritos no son cuantificados en el momento actual, pero el panorama podría cambiar en pocos años. En 2012 se firmó la Declaración de San Francisco, que ha sido secundada ya por miles de investigadores e instituciones, en contra de la utilización del factor de impacto para evaluar a los científicos. En noviembre de 2017 se firmó la Declaración de San Juan en línea con la de San Francisco. Hay internacionalmente una corriente de opinión, lógica, que dice que los artículos científicos deben ser evaluados por el número de veces que se citen y no por el lugar en que se publique. Es decir, lo que vale es el contenido y no el envoltorio. Las citas no son manipulables, están directamente vinculadas a los artículos y se pueden cuantificar. El día que esta cuantificación esté normalizada de manera independiente de la contabilidad que hacen las bases de datos hoy tenidas como patrón, habrá una herramienta que nos servirá perfectamente para evaluar a todas las revistas sin necesidad de JCR, *Scopus* o similares<sup>3</sup>.

Que una sociedad científica disponga de su órgano de expresión, evitando la endogamia con asesores externos y con un filtro de evaluación por pares, como es el caso de SOCAMPAR, le confiere un valor intrínseco y le aporta una identidad a la que no se debe renunciar. Todo lo contrario, es motivo de orgullo para la sociedad y para sus miembros. Si las cosas se hacen de manera correcta,

con periodicidad estable, al cabo del tiempo se irán cosechando los frutos.

Con revistas como SOCAMPAR se aporta una herramienta de difusión a los autores, con una calidad científica avalada por la Sociedad matriz, que se pone a disposición de los lectores hispanoparlantes. A diferencia del francés o del alemán, que siendo idiomas de países con gran productividad científica las publicaciones en su propia lengua solo benefician a sus compatriotas, el castellano se pone al servicio de 450 millones de usuarios, ávidos de conocer la ciencia transmitida desde España, respetuosos con nuestras opiniones y agradecidos por el servicio. No nos tratan igual en los países de habla inglesa donde nuestra ciencia no es apenas tenida en cuenta, no solo por la limitación del idioma, el castellano no es idioma común entre los angloparlantes como hacemos nosotros a la recíproca, sino porque, es una opinión subjetiva mía, no creen que lo publicado en castellano pueda valer la pena. Si queremos hacernos tener en consideración en las órbitas inglesas, hoy por hoy no tenemos más remedio que publicar en inglés, en sus propias revistas y someternos a su disciplina. ¿Acaso tenemos que seguir sus normativas y empeñarnos en transmitir nuestra ciencia a los países sajones donde ignoran nuestra lengua e infravaloran nuestra actividad olvidándonos de los hispanoparlantes? Revistas como SOCAMPAR dan cancha a su sociedad matriz, son buena herramienta para los españoles miembros y para otros especialistas que deseen utilizarla y prestan acceso universal, gratuito e inmediato a 450 millones de potenciales lectores en toda Latinoamérica.

A la vuelta de unos años, si se consigue mantener la periodicidad y la disciplina en SOCAMPAR, se verán los frutos. ¿Acaso no empezaría de forma modesta, eso sí, hace dos siglos, con carácter de revista regional como su nombre indica, la publicación *New England Journal of Medicine*, en la región de Nueva Inglaterra, noreste de Estados Unidos, como órgano oficial de la Sociedad Médica de Massachusetts?

Jesús M. Culebras  
De la Real Academia de Medicina de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León  
Académico Asociado al Instituto de España  
AcProfesor Titular de Cirugía  
Director, *Journal of Negative & No Positive Results*  
Director Emérito de NUTRICIÓN HOSPITALARIA

## Bibliografía:

1. Franco-López A, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C, Culebras JM. ¿Cómo harías las búsquedas bibliográficas si no existiera Internet? De cómo trabajábamos hace treinta años. *JONNPR*. 2017;2(11):634-643. DOI: 10.19230/jonnpr.1582.
2. Grupo de editores de revistas españolas sobre ciencias de la salud (GERECS). Declaración de Sant Joan

- d'Alacant en defensa del Acceso Abierto a las publicaciones científicas. *JONNPR*. 2018;3(1):4-7. DOI: 10.19230/jonnpr.2150.
3. Franco-López A., Sanz-Valero J., Culebras JM. El factor de impacto ya no es el patrón oro; la declaración de San Francisco sobre evaluación de la investigación. *JONNPR*. 2017;2(5):173-176. DOI: 10.19230/jonnpr.1392.



## ORIGINAL

### Calidad del diagnóstico en pacientes ingresados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

### Quality of diagnosis in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

*Autores: Medina González D, Izquierdo Alonso JL*

*Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.*

#### Resumen:

Numerosas guías de práctica clínica (GPC) abordan el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El objetivo de este estudio es analizar la calidad del diagnóstico en pacientes ingresados por exacerbación de EPOC (eEPOC) en un hospital terciario y comparar los datos con otras auditorías previas, con el fin de valorar la evolución del manejo de la EPOC tras la publicación de las últimas recomendaciones GOLD y GesEPOC. Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de todos los ingresos de Neumología, Geriátrica y Medicina Interna (n = 624) desde el 1 de enero hasta el 31 de enero de 2017. Se consideró correcto el diagnóstico de EPOC cuando se objetivaba, en la espirometría forzada con test broncodilatador, una obstrucción al flujo aéreo, con una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la capacidad vital forzada (FVC) menor del 70% en el test postbroncodilatador. Para el análisis de los datos se incluyeron sólo pacientes  $\geq 40$  años. Del total de los pacientes evaluados, 529 (84,8%) fueron pacientes no EPOC, 43 (6,9%) fueron EPOC al alta y 52 (8,3%) eran pacientes con antecedentes de EPOC. De los 95 pacientes diagnosticados de EPOC, se pudo confirmar un diagnóstico correcto de EPOC en 21 (62%) pacientes en Medicina Interna, 4 (18%) pacientes en Geriátrica y 32 (82%) pacientes en Neumología.

Los resultados de este estudio muestran que tras la publicación de importantes guías clínicas persisten graves limitaciones en el diagnóstico de la EPOC. Estos resultados deben alertarnos sobre la necesidad de implementar programas específicos que mejoren la calidad del proceso diagnóstico y del tratamiento de una enfermedad altamente prevalente.

**Palabras clave:** EPOC; Diagnóstico; Tratamiento; Guías de práctica clínica.

#### Resume:

Several clinical practice guidelines (GPC) address the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The purpose of this study is to analyse the quality of the diagnosis in patients admitted due to COPD exacerbation (eCOPD) in a tertiary hospital and compare the data with other audits in order to assess the evolution of COPD management after the publication of latest GOLD and GesEPOC recommendations. A retrospective study was carried out in Pneumology, Geriatrics and Internal Medicine (n = 624) from January 1 to January 31, 2017. The diagnosis of COPD was confirmed when the forced spirometry with bronchodilator test showed an airflow obstruction, with a relationship between the forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FVC) less than 70%. For the analysis of the data were included only patients  $\geq 40$  years. Of all patients evaluated, 529 (84.8%) were non-COPD patients, 43 (6.9%) were COPD at discharge and 52 (8.3%) were patients with a previous history of COPD. Of the 95 patients diagnosed as COPD, a correct diagnosis of COPD could be confirmed in 21 (62%) patients in Internal Medicine, 4 (18%) patients in Geriatrics and 32 (82%) patients in Pneumology.

The results of this study show that following the publication of important clinical guidelines still persist severe limitations in the management of COPD. These results should alert us to the need to implement specific programs that improve the quality of the diagnostic process and the treatment of this highly prevalent disease.

**Keywords:** COPD; Diagnosis; Treatment; Clinical practice guidelines.

#### Introducción:

El programa BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*) y otros estudios epidemiológicos, estiman que el número de pacientes con EPOC en 2010 fue de 384 millones en todo el mundo<sup>1</sup>. Globalmente, hay alrededor de 3 millones de muertes anualmente, con un incremento de la prevalencia de fumadores en los países en vías de desarrollo. Este hecho, y el envejecimiento de los países

desarrollados, hace prever que la prevalencia de la EPOC aumentará los próximos 30 años, de manera que se estima que para 2030 podría haber alrededor de 4,5 millones de muertes al año por esta enfermedad<sup>2</sup>.

El estudio EPISCAN estableció que la prevalencia de la EPOC en la población española, definida por los criterios GOLD, entre 40 y 80 años de edad, es del 10,2%, siendo más elevada en varones (15,1%) que en mujeres



(5,6%) y significativamente superior en pacientes con edad  $\geq 70$  años (22,9%). Tanto este estudio como previamente IBERPOC detectaron una elevada tasa de infradiagnósticos, que en ambos casos y con 10 años de diferencia superaba el 70%<sup>3,4</sup>. Especialmente grave es también el sobrediagnóstico. Diversos datos de la literatura evidencian un alto porcentaje de pacientes diagnosticados y tratados como EPOC sin confirmación funcional. Esto puede generar un alto impacto económico por prácticas no acordes a la mejor evidencia posible. En muchas ocasiones el hecho de tener disnea y ser fumador lleva automáticamente a un diagnóstico clínico de EPOC sin confirmación espirométrica. Lo grave es que este diagnóstico erróneo priva al paciente de un diagnóstico y tratamiento correctos y genera un tratamiento que no necesita, con el coste económico que esto supone. Este sobrediagnóstico de EPOC se ha estimado en un 30% en España, aunque hay series de países de nuestro entorno (Europa y EEUU) que llegan a superar el 50%<sup>5,6</sup>.

Aunque las elevadas tasas de diagnósticos incorrectos se han intentado achacar a las limitaciones del primer nivel asistencial (Atención Primaria), los resultados del estudio AUDIPOC han demostrado que se mantienen los mismos errores en Atención Especializada, incluyendo pacientes hospitalizados en los que la relevancia clínica de este error es mucho mayor<sup>7</sup>. Este aspecto es especialmente relevante, ya que los resultados del estudio IDENTPOC y del “*confronting COPD*” demuestran que la mayor parte del gasto ocasionado por la EPOC se centra en los pacientes que cursan con exacerbaciones y, de forma especial, si se produce un ingreso hospitalario<sup>8,9</sup>.

En los últimos años numerosas guías de práctica clínica (GPC) han abordado el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El objetivo de este estudio es analizar la calidad del diagnóstico en pacientes que ingresan con el diagnóstico de EPOC en un hospital terciario y comparar los datos con otras auditorías previas, con el fin de valorar la situación actual y la evolución del manejo de la EPOC tras la publicación de GOLD y GesEPOC.

## Material y métodos:

Estudio con un diseño prospectivo, aunque el análisis fue retrospectivo, tomando como población de estudio todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de EPOC en Neumología, Geriátrica y Medicina Interna desde el 1 de enero hasta el 31 de Enero de 2017. El reclutamiento de casos se hizo a partir del registro de altas en el Servicio de Admisión y de los registros de codificación en los servicios correspondientes.

Se consideró correcto el diagnóstico de EPOC cuando se objetivó, en la espirometría forzada, una obstrucción al flujo aéreo, con una relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la

capacidad vital forzada (FVC) menor del 70% (Figura 1).

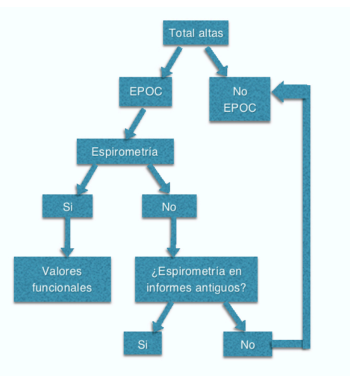


Figura 1.

A partir de todas las altas hospitalarias de los tres servicios se seleccionaron aquellos pacientes en los cuales figuraba el diagnóstico de EPOC, tanto en los antecedentes como en los diagnósticos al alta. Sólo se estudiaron aquellos pacientes  $\geq 40$  años.

De acuerdo con los criterios establecidos anteriormente se establecieron tres grupos de pacientes:

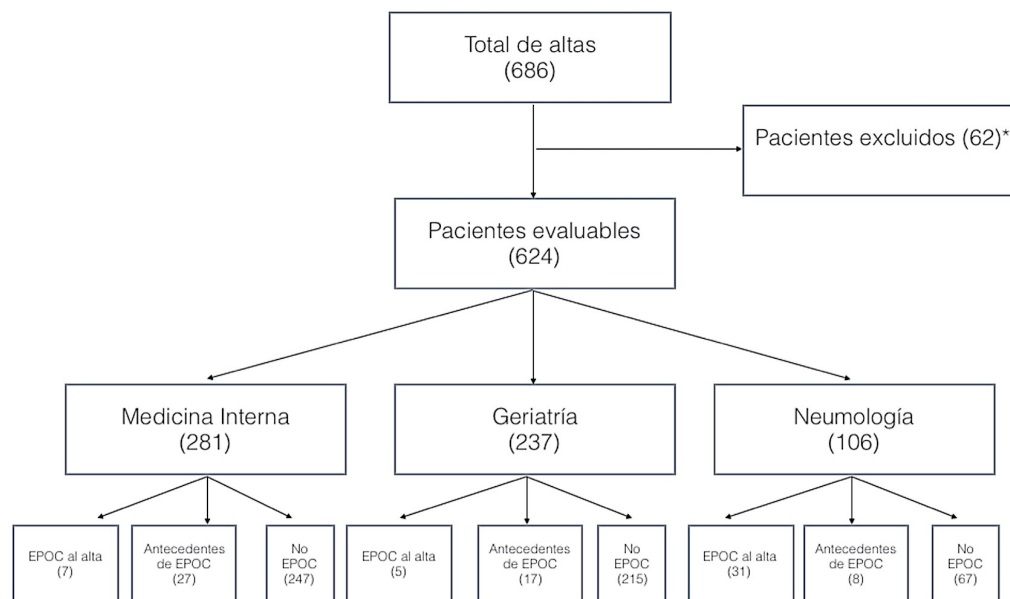
1. Enfermos con diagnóstico correcto de EPOC, es decir, con confirmación funcional de obstrucción al flujo aéreo.
2. Pacientes cuya espirometría no cumplía los criterios exigidos para realizar un diagnóstico correcto de EPOC.
3. Pacientes diagnosticados de EPOC en los que no se disponía de espirometría, previa o actual, que permitiera confirmar el diagnóstico.

Para la recogida de las variables de estudio se elaboró un protocolo de recogida de datos estandarizado que incluyó datos demográficos (edad, sexo, hábitos tóxicos, IPA), comorbilidades, espirometría, ingresos previos en el último año y tratamientos recibidos.

En el análisis estadístico, para las variables cuantitativas se utilizó la media aritmética como medida de centralización y la desviación típica y el rango como medidas de dispersión. En el caso de las variables cualitativas, se valoró la distribución de la frecuencia de aparición en las diferentes categorías de la muestra, así como los porcentajes (frecuencias relativas). La prueba de  $X^2$  o la prueba exacta de Fisher se empleó para el análisis de las variables cualitativas. Para comparar las variables cuantitativas se empleó la t de Student y el test de ANOVA. La significación estadística se consideró si  $p < 0.05$ .

## Resultados:

La figura 2 muestra el total de altas en el mes de enero. Los pacientes que fueron evaluables se dividieron en los 3 servicios de atención especializada seleccionados previamente.



\*Criterio de exclusión: Pacientes < 40 años

Figura 2.

La tabla 1 recoge las principales características de la población de estudio. Como era esperable, la diferencia de edad del servicio de Geriatría fue mayor con respecto a los otros servicios (p <0,0005). Analizando de forma conjunta todos los servicios, la edad media en pacientes con EPOC al alta fue de 77,51 ± 9,4 años, en pacientes con antecedentes de EPOC fue de 83,2 ± 8,8 años y en pacientes no diagnosticados de EPOC fue de 80,5 ± 13 años (p=0,08).

	Medicina Interna	Geriatría	Neumología
Número de pacientes	281 (45%)	237 (38%)	106 (17%)
Edad media ± σ	76,5 ± 12,5	89 ± 4,5	72,3 ± 13,8
Sexo (Hombres)	160 (57%)	79 (33%)	68 (64%)
Tabaco			
a. Fumador activo	27 (9,6%)	4 (1,7%)	28 (26,4%)
b. Ex fumador	73 (26%)	30 (12,7%)	45 (42,5%)
c. No fumador	88 (31,3%)	48 (20,3%)	33 (31,1%)
d. No registrado	93 (33,1%)	155 (65,4%)	0
IPA ± σ (n)	50,2 ± 26,6 (53)	38,6 ± 26,2 (11)	49,2 ± 24,1 (70)

Tabla 1. Características demográficas de la población inicial de estudio. σ = desviación típica; n= suma de fumadores y exfumadores (ver texto)

El IPA medio total fue de 48,7 ± 25,3. 59 pacientes (9,5%) fueron fumadores, 148 (23,7%) eran ex fumadores, 169 (27,1%) no fumadores y en 248 (39,7%) no se registró este dato. Se observó una diferencia estadísticamente significativa de consumo tabáquico por género, siendo superior en hombres (p <0,0005). También se evaluó el hábito tabáquico de los pacientes según su diagnóstico. En los pacientes diagnosticados de EPOC al alta se encontró que 10 fueron fumadores activos (23,3%), 26 fueron ex fumadores (60,5%), 3 nunca habían sido fumadores (7%) y en 4 no se registró este dato (9,3%). En los pacientes con antecedente de EPOC, 5 fueron fumadores activos (9,6%), 34 fueron ex fumadores (65,4%), 4 fueron no fumadores (7,7%) y en 9 no se registró este dato (17,3%). En los pacientes sin diagnóstico de EPOC, 44 fueron fumadores activos (8,3%), 88 fueron ex fumadores (16,6%), 162 fueron no fumadores

(30,6%) y en 235 no se registró este dato (44,4%) (p <0,0005).

El número de pacientes con EPOC confirmado espirométricamente en los diferentes servicios se recoge en la tabla 2. Los valores funcionales de la espirometría recogida en todos los pacientes diagnosticados de EPOC fueron de FVC% 70,1 ±16,8, FEV<sub>1</sub>% 50,9 ± 16,0 y FEV<sub>1</sub>/FVC 52,9 ± 9,5.

	Medicina Interna	Geriatría	Neumología
EPOC al alta. n (%)	4 (57%)	2 (40%)	24 (77%)
Antecedente de EPOC. n (%)	17 (63%)	2 (12%)	8 (100%)
Total	21 (62%)	4 (18%)	32 (82%)

Tabla 2. Pacientes con diagnóstico de EPOC confirmado espirométricamente. Prueba de χ<sup>2</sup> (p <0,0005)

Tomando como referencia la clasificación GOLD para valorar la gravedad funcional de la EPOC, la mayoría fueron moderados y graves. Si en la valoración espirométrica se introduce la variable de “no recogida de información”, se observó que el 40% de los pacientes carecen de espirometría, 4,2% eran leves, 17,9% moderados, 34,7% graves y 3,2% muy graves.

Los ingresos previos en el último año se analizaron de forma conjunta. 35 pacientes diagnosticados de EPOC al alta (81,4%) tuvieron al menos 1 ingreso el año previo. 46 pacientes con antecedentes de EPOC (88,5%) tuvieron al menos 1 ingreso el año previo. No se observó una relación entre la gravedad funcional de EPOC con los ingresos en el último año (p=0,31).

Las enfermedades cardiológicas que más frecuentemente se asociaban en pacientes con EPOC fueron la fibrilación auricular (45%) y la cardiopatía isquémica (19%). El 25% tenían un diagnóstico adicional de *cor pulmonale* (25%).

Los fármacos más empleados en la EPOC al alta fueron anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) y beta 2 agonistas de acción prolongada (LABA) (93%), seguido de corticoides inhalados (81,4%). El tratamiento

fue similar en pacientes con antecedentes de EPOC. La mayoría de pacientes con diagnóstico de EPOC al alta y con antecedente de EPOC, estaban recibiendo alguna medicación para su enfermedad (94,7%). Un 10,5% de los pacientes recibía un solo fármaco, el 14,7% dos fármacos y la mayoría de los pacientes recibían 3 fármacos (63,2%), mientras que el uso de más de 3 fármacos lo recibieron el 6,3% de los pacientes. En la tabla 3 se analiza específicamente el tratamiento en pacientes sin confirmación funcional de EPOC. Se puede observar que en la EPOC confirmada hay un mayor uso de tratamiento farmacológico que en los pacientes sin confirmación espirométrica, aunque en estos, el consumo de fármacos para la EPOC también fue muy elevado.

	EPOC confirmado (n=57)	EPOC no confirmado (n=38)	p-valor
LAMA n (%)	54 (93,1%)	26 (70%)	p =0,001
LABA n (%)	51 (87,9%)	28 (75,7%)	p =0,04
SAMA n (%)	4 (6,9%)	7 (18,9%)	p =0,1
Corticoides inhalados n (%)	48 (82,8%)	25 (67,6%)	p =0,04
Teofilinas	0	0	
Oxígeno domiciliario n (%)	32 (55,2%)	19 (51,4%)	p =0,5

Tabla 3. Comparativa de tratamientos entre EPOC confirmado y no confirmado

## Discusión:

Las auditorías clínicas han emergido como un instrumento para evaluar la práctica clínica en el sistema sanitario durante un periodo específico de tiempo. El objetivo de estas auditorías clínicas es identificar e informar a los profesionales sanitarios sobre deficiencias en la gestión de procesos, de modo que puedan implementarse medidas correctoras<sup>10</sup>.

La primera auditoría relevante sobre el manejo hospitalario de la EPOC se llevó a cabo en hospitales terciarios de España durante los meses de noviembre y diciembre de 2008. En este estudio participaron 129 hospitales, con una población de estudio de 5.178 pacientes. La segunda auditoría fue parte de un estudio europeo, en el cual 432 centros de 13 países evaluaron 18.016 pacientes, de los cuales en España, participaron 94 hospitales terciarios que evaluaron un total de 5.271 casos durante enero y febrero del 2011<sup>7,11</sup>.

La edad media en la población general de nuestro estudio fue de 80,35 años, siendo superior a la auditoría nacional donde la edad media fue de 73,3 años y de 72,7 años en la auditoría europea. En cuanto al género, en nuestro medio, la prevalencia sigue siendo superior en varones (80%), aunque ligeramente inferior si se compara con la auditoría nacional y europea (86,9% y 86% respectivamente).

En el hábito tabáquico el 9,5% eran fumadores activos. En nuestra población de estudio se pudo observar una mayoría de hombres fumadores o ex fumadores en comparación con las mujeres. Llama la atención que casi en el 40% del total de los pacientes no se hizo ningún tipo de referencia del hábito tabáquico en el informe de alta. A más del 50% de los pacientes que eran fumadores

activos o ex fumadores no se les preguntó por el IPA. Este problema también se observó en las auditorías previas.

En nuestro estudio hemos encontrado que la mayor parte de los pacientes que ingresan por EPOC presentan enfermedad de nivel moderado o grave. Desde un punto de vista espirométrico, nuestros datos confirman un mayor número de pacientes graves en nuestro centro (34,7%) en relación con los datos de las auditorías nacional y la europea (21,1% y 30,6% respectivamente).

Nuestros datos también confirman que existe un importante sobrediagnóstico<sup>12</sup> potencial de EPOC, que llega hasta un 40% del total de pacientes de nuestro estudio. Cuando se dispuso de espirometría, la interpretación de la misma fue correcta en todos los casos.

En nuestra serie un 85% de los pacientes con EPOC presentaron ingresos previos en el último año. Comparando nuestros datos con otras auditorías observamos un mayor número de hospitalizaciones en el año previo. En el estudio ESMI, que analizó pacientes con EPOC ingresados en Medicina Interna, se objetivó un 71,1% de reingresos en el año previo, aunque en dicho estudio la edad media fue inferior que en nuestra serie<sup>13</sup>. Es necesario destacar que los pacientes con EPOC presentaron una alta asociación con otras comorbilidades, especialmente las cardiovasculares que pueden haber influido en las características clínicas de los pacientes<sup>14</sup>. La elevada presencia de comorbilidades cardiovasculares también se ha confirmado en nuestro estudio.

Como en estudios previos, el tratamiento farmacológico se basó principalmente en el uso de LAMA, LABA y corticoides inhalados. El tratamiento utilizado en pacientes con diagnóstico de EPOC al alta muestra un porcentaje más elevado de forma significativa en el uso de LAMA y LABA. En los pacientes confirmados con espirometría se observa una utilización mayor de LAMA, LABA y corticoides inhalados.

La oxigenoterapia a domicilio no tiene significación estadística en los dos supuestos anteriores y se está utilizando en un 10% más en comparación a los otros estudios. Llama la atención que en ninguno de los pacientes estudiados se haya utilizado teofilinas.

En relación a la gravedad funcional y el número de fármacos que toman los pacientes no se ha podido demostrar una asociación significativa (p =0,18). En un estudio previo<sup>5</sup> sí se observó de forma significativa que a mayor gravedad existía un incremento del empleo de todo tipo de fármacos: broncodilatadores, corticoides y combinaciones fijas. Sin embargo, era una población ambulatoria con una mayor dispersión en la gravedad. En este estudio, según la nueva clasificación GOLD, todos eran graves-grupo D, por lo que era esperable un mayor uso de fármacos y de forma más homogénea.

## Conclusión:

Los resultados de este estudio muestran que, tras la publicación de importantes guías clínicas (GOLD y GesEPOC), persisten graves deficiencias en el manejo clínico de la EPOC. Estos resultados deben alertarnos

sobre la necesidad de implementar programas específicos que mejoren la calidad del proceso diagnóstico y del tratamiento de una enfermedad tan prevalente como la EPOC. Nuestro estudio identifica áreas de mejora que, de una forma sencilla, pueden ayudar a un correcto manejo de la enfermedad. Como punto de partida, e independientemente de las estrategias que se implementen en cada centro, no debería aceptarse un diagnóstico y/o un tratamiento de EPOC sin una espirometría como prueba.

**Conflicto de intereses:** Los autores no presentan conflicto de intereses en relación con este artículo.

### Bibliografía:

1. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
2. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/).
3. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64:863-8.
4. Sobradillo-Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118: 981-9.
5. Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González\_Moro JM, de Lucas ramos P, Martín Centeno A, Gobart Vázquez E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). *Revista Clínica Española* 2008, 208: 18-25
6. Ghattas C, Dai A, Gemmel DJ, Awad MH. Over diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in an underserved patient population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013; 8: 545-9.
7. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Alvarez-Martinez CJ, Castro-Acosta A, Aguero R, Huetto J, et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One*. 2012;7(7): e42156.
8. Izquierdo-Alonso JL, de Miguel-Diez J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2004;1(2):215-23.
9. Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*. 2003;97 Suppl C: S61-9.
10. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(6):CD000259.
11. Spero K, Bayasi G, Beaudry L, Barber KR, Khorfan F. Overdiagnosis of COPD in hospitalized patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017, 12:2417-2423
12. López-Campos JL, Asensio-Cruz MI, Castro-Acosta A, Calero C, Pozo-Rodríguez F, Audipoc, et al. Results from an audit feedback strategy for chronic obstructive pulmonary disease in-hospital care: a joint analysis from the AUDIPOC and European COPD audit studies. *PLoS One*. 2014;9(10):e110394.
13. Almagro P, Lopez F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernandez-Ruiz M, Zubillaga E, et al. [Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies]. *Rev Clin Esp*. 2012;212(6):281-6.



## REVISIÓN

### Actualización en el manejo del tromboembolismo pulmonar agudo

#### Update on the management of acute pulmonary thromboembolism

*Autores: Gutiérrez González N, Almonte Batista W, López Miguel CP, Agustín Martínez FJ, García Guerra JA, Hurtado Fuentes A*

*Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete*

#### Resumen:

Se realiza una revisión del algoritmo diagnóstico y terapéutico del tromboembolismo pulmonar agudo, así como del pronóstico y del seguimiento a largo plazo de los pacientes.

**Palabras clave:** tromboembolismo pulmonar agudo.

#### Resume:

A review of the diagnostic and therapeutic algorithm of acute pulmonary thromboembolism, as well as the prognosis and follow-up of these patients.

**Keywords:** acute pulmonary thromboembolism.

#### Introducción:

El tromboembolismo pulmonar (TEP) consiste en el enclavamiento de un trombo desprendido procedente de cualquier parte del territorio venoso; en la mayoría de los casos, de la circulación venosa profunda de las extremidades inferiores (TVP), que suele cursar de forma asintomática. Ambas forman parte de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), que es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, con una incidencia anual global de 100-200/100.000 habitantes. Su incidencia aumenta con la edad.

Los principales factores de riesgo para desarrollar ETE son:

1. **Factores de riesgo alto:** prótesis y fracturas, tanto de cadera como de rodilla, lesión médula espinal, politraumatismo grave o cirugía mayor. El riesgo de ETE es mayor durante las primeras 2 semanas del posoperatorio, pero sigue siendo alto durante 2-3 meses.
2. **Factores de riesgo moderado:** parálisis de miembros inferiores, acceso venoso central y dispositivos centrales, antecedente de ETE, dispositivos hormonales estrogénicos, anticonceptivos orales, trastorno de la coagulación, fármacos anti-psicóticos, enfermedad inflamatoria intestinal, puerperio (mayor riesgo durante las primeras 6 semanas postparto), artroscopia de rodilla, inmovilización con escayola de extremidades inferiores, quimioterapia y cáncer. Dentro de los tipos de neoplasias, las hematológicas, el carcinoma broncogénico, el cáncer gastrointestinal y pancreático y el cáncer cerebral conllevan el riesgo más alto de ETE.

3. **Factores de riesgo bajo:** edad avanzada, laparoscopia, insuficiencia venosa crónica, viaje prolongado (más de 6 horas), reposo en cama más de 3 días, obesidad y gestación (mayor riesgo durante el tercer trimestre de embarazo). La fertilización in vitro aumenta aún más el riesgo de ETE asociada a la gestación.

Si la ETE se asocia a factores de riesgo desencadenantes se denomina provocada o secundaria. Si no se atribuye a ningún factor de riesgo, se califica como no provocada, espontánea o idiopática.

#### Diagnóstico:

Ninguna prueba aislada es lo suficientemente sensible y específica como para confirmar o descartar la presencia de TEP aguda sintomática. Además, el TEP se puede presentar con cualquier sintomatología y puede cursar sin alteraciones relevantes en la exploración física, pudiendo pasar desapercibido. Por ello, es fundamental la sospecha clínica.

El proceso diagnóstico no justifica el retraso en el inicio del tratamiento anticoagulante, que debe ser precoz en aquellos casos con sospecha clínica intermedia-alta de TEP.

La **sintomatología** puede ser muy diversa, pero el síntoma característico es la disnea súbita o aumento de la disnea habitual del paciente. También puede cursar con dolor torácico, hemoptisis, presíncope, síncope, inestabilidad hemodinámica (definida como TAS <90 mmHg o una caída de presión sistólica  $\geq$ 40 mmHg durante más de 15 minutos, si no la causan una arritmia de nueva instauración, hipovolemia o sepsis), o incluso puede ser asintomática y descubrirse casualmente al realizar pruebas diagnósticas para otra enfermedad.

Si la situación clínica lo permite, se deben realizar pruebas complementarias como gasometría arterial, determinación de dímero D, ECG y radiografía de tórax.

El ECG suele ser normal en la mitad de los casos. La alteración más frecuentemente descrita es la taquicardia sinusal. También pueden observarse el patrón típico S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>, arritmias auriculares como la fibrilación auricular, entre otras, y signos de sobrecarga cardíaca derecha, como bloqueo de rama derecha del Haz de His, inversión de onda T en V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub> o patrón QR en V<sub>1</sub>.

Respecto a la **gasometría arterial**, pueden observarse hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria. En el 30% de los casos puede ser normal.

La **radiografía de tórax** es normal en el 50% de los casos. Los signos radiológicos suelen ser inespecíficos. Los hallazgos más frecuentemente descritos en la literatura son la elevación hemidiafragmática no presente en radiografías de tórax previas, atelectasias laminares, derrame pleural, cardiomegalia, la joroba de Hampton (consolidación triangular periférica de base pleural que representa un área de infarto pulmonar), el signo de Westenmarck (oligohemia de los territorios irrigados por las arterias ocluidas) y el signo de Fleischner (aumento de tamaño de arterias principales secundario a un trombo enclavado en las mismas).

Una vez realizadas la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias iniciales descritas anteriormente, se recomienda utilizar escalas clínicas suficientemente validadas, como las escalas de **Wells** (Tabla 1) o de **Ginebra** (Tabla 2), como primer escalón en la aproximación diagnóstica al paciente estable hemodinámicamente con sospecha de TEP.

ESCALA DE WELLS	
VARIABLE	PUNTOS
TEP es la primera posibilidad diagnóstica	3
Signos de TVP	3
TEP o TVP previas	1.5
FC >100 lpm	1.5
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1.5
Cáncer tratado en los 6 meses previos o en tratamiento paliativo	1
Hemoptisis	1
Probabilidad clínica	
- Baja (3.4%)	<2
- Intermedia (27.4%)	2-6
- Alta (78.4%)	≥7
- Improbable	≤4
- Probable	>4

**Tabla 1.** Escala de Wells. En su versión simplificada todos los ítems puntúan con 1 y la probabilidad clínica se divide en improbable (0-1) y probable (≥2)

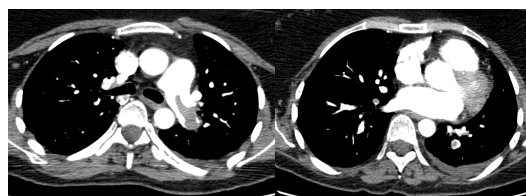
El **dímero D** es un producto de degradación de la fibrina presente en el trombo. Tiene alta sensibilidad, baja especificidad y alto VPN, por lo que es útil para descartar TEP agudo en aquellos casos con probabilidad baja o intermedia y dímero D negativo (500 ng/ml). Se recomienda no realizar dímero D en aquellos pacientes con probabilidad clínica alta para TEP. Puede dar falsos positivos en pacientes con edad avanzada, ya que su especificidad disminuye con la edad progresivamente (se está estudiando el uso de puntos de corte ajustados por edad (edad del paciente x 10 para mayores de 55 años)

para mejorar el rendimiento en ancianos), infección, cáncer, embarazo y durante un ingreso hospitalario.

ESCALA DE GINEBRA	
VARIABLE	PUNTOS
Factores predisponentes	
- Edad >65 años	1
- ETEV previa	3
- Cirugía bajo anestesia general o fractura de un miembro inferior en el mes previo	2
- Neoplasia activa (sólida o hematológica, activa o tratada en el año previo)	2
Síntomas	
- Dolor unilateral de un miembro inferior	3
- Hemoptisis	2
Signos clínicos	
- FC 75-94 lpm	3
- FC >95 lpm	5
- Dolor a la palpación del sistema venoso profundo del miembro inferior o edema unilateral	4
Probabilidad clínica	
- Baja	0-3
- Intermedia	4-10
- Alta	≥11
- Improbable	0-5
- Probable	≥6

**Tabla 2.** Escala de Ginebra. En su versión simplificada todos los ítems puntúan con 1 excepto FC >95 lpm, que puntúa con 2, y la probabilidad clínica se divide en baja (0-1), intermedia (2-4), alta (≥5), improbable (0-2) y probable (≥3)

El **angioTC de tórax multidetector** (angioTCMD) es, actualmente, la prueba de imagen de elección en el diagnóstico de TEP agudo (Figura 1). Tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad de 96%, aproximadamente. No se debe realizar en insuficiencia renal (aunque podría realizarse siguiendo el protocolo de profilaxis de nefropatía secundaria al contraste), alergia al contraste o durante el embarazo.



**Figura 1.** AngioTCMD. Tromboembolismo pulmonar agudo bilateral

La realización de otras pruebas de imagen se solicita cuando la sospecha clínica de TEP es alta y el angioTCMD no muestra signos radiológicos del mismo (discordancia clínico-radiológica).

La **gammagrafía V/Q** ha sido reemplazada por la angioTCMD como prueba diagnóstica de elección y, actualmente, se reserva para aquellos sujetos en los que no se puede realizar el angioTCMD (p.ej.: el embarazo). Los resultados de la gammagrafía V/Q se clasifican en tres niveles: exploración normal o de baja probabilidad (excluye TEP), de probabilidad intermedia (alta sospecha de TEP) y alta probabilidad (confirma TEP). La probabilidad diagnóstica alta se establece con dos o más defectos de perfusión segmentarios junto con una gammagrafía de ventilación normal.

El **ecocardiograma transtorácico** (ETT) se utiliza en aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica y sospecha de TEP en los casos en los que la angioTCMD no esté disponible o en los que la inestabilidad del paciente impida su traslado a la sala de radiología. En estos



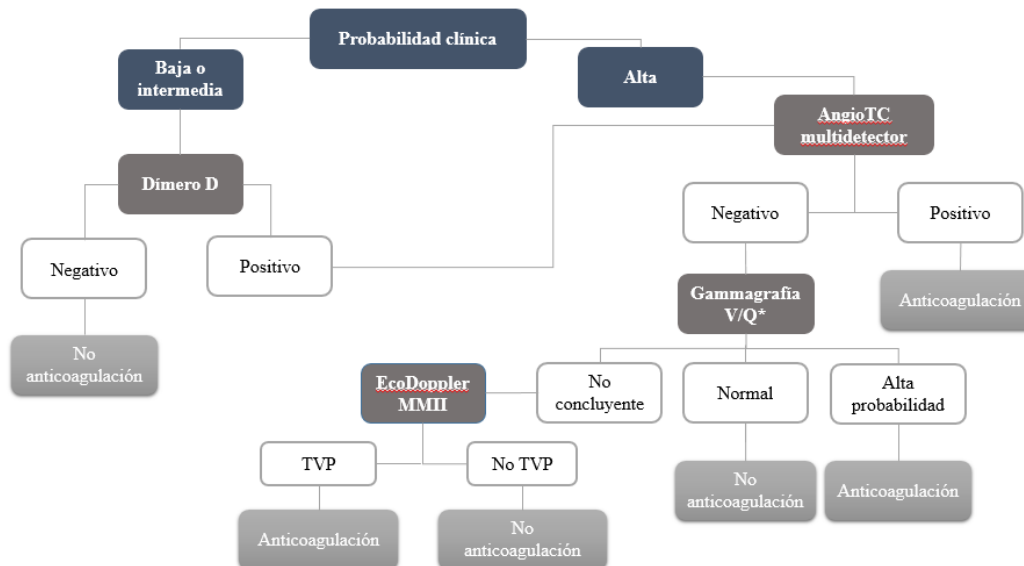
casos, la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye el TEP como causa de inestabilidad hemodinámica. Esta prueba puede mostrar signos indirectos de TEP (sobrecarga cardíaca derecha, signos de hipertensión pulmonar, movimiento paradójico del septo interventricular...), así como descartar otras causas de inestabilidad hemodinámica (taponamiento cardíaco, infarto agudo de miocardio, valvulopatía aguda, disección aórtica...). En los pacientes estables hemodinámicamente, no se recomienda su uso de forma rutinaria para el diagnóstico de TEP.

El **ecoDoppler de miembros inferiores** es de primera elección ante sospecha de TVP y es la primera prueba complementaria que debe realizarse en pacientes embarazadas con sospecha de TEP. Presenta alta sensibilidad y especificidad en aquellos sujetos con TVP sintomática y/o en el territorio femoropoplíteo. Aproximadamente el 50% de los pacientes con TEP agudo sintomático presentan TVP concomitante en el momento del diagnóstico, de las cuales solo la mitad son sintomáticas.

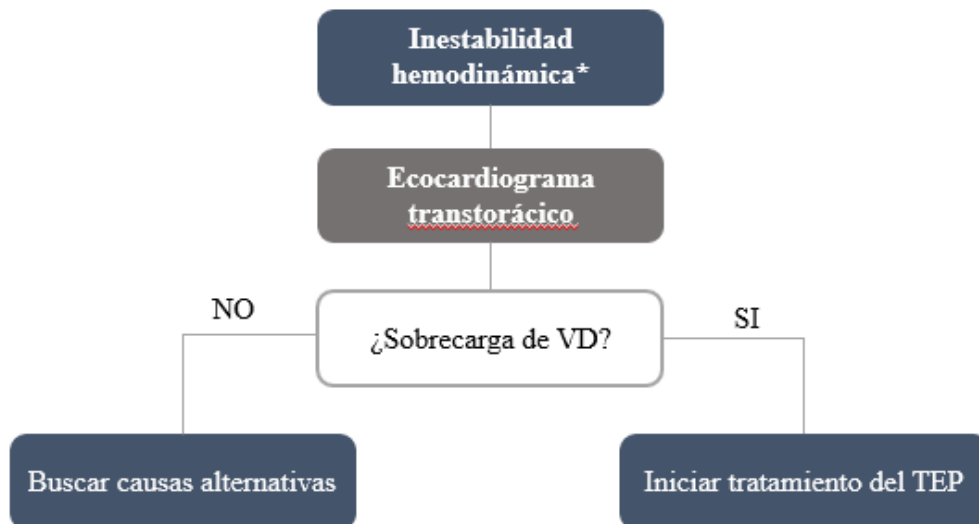
La **angiorresonancia pulmonar** es útil en aquellos pacientes alérgicos al contraste yodado, ya que en este caso se utiliza contraste con gadolinio, pero no se utiliza de manera rutinaria en el diagnóstico de TEP. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave por la toxicidad del gadolinio. Además, se debe evitar en el embarazo y en la lactancia, aunque no hay evidencias claras de efectos teratogénicos.

La **angiografía pulmonar** era la prueba “gold standard” para el diagnóstico de TEP, pero ha sido reemplazada por la angioTCMD, que constituye una prueba menos invasiva con una precisión diagnóstica similar. El diagnóstico de TEP agudo mediante angiografía pulmonar se basa en la evidencia directa de un trombo en dos proyecciones, ya sea como un defecto de llenado o como amputación de una rama arterial pulmonar.

En resumen, el algoritmo diagnóstico propuesto se muestra en los siguientes esquemas y se estratifica en función de la estabilidad hemodinámica del paciente (Figuras 2 y 3).



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico en pacientes estables hemodinámicamente.\*En los casos en los que el angioTCMD es negativo con probabilidad clínica alta se puede optar por no anticoagular o por realizar pruebas diagnósticas adicionales como la gammagrafía de V/Q o el ecodoppler de MMII



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico en pacientes hemodinámicamente inestables. \*En primer lugar se debe intentar estabilizar al paciente; si está estabilizado se debe realizar el angioTCMD, si está disponible, y seguir el esquema propuesto

### Clasificación pronóstica:

El factor pronóstico más importante es la situación hemodinámica del paciente en el momento del diagnóstico, por lo que la clasificación actual del TEP se realiza según la estabilidad hemodinámica del paciente, la existencia de marcadores de daño miocárdico, la disfunción ventricular derecha y la escala de estratificación pronóstica de riesgo PESI (Tabla 3), que predice la mortalidad dentro del primer mes tras el episodio agudo de TEP con un VPN del 99%.

ESCALA PESI		
VARIABLES	PUNTOS	
Edad	Años*	
Sexo masculino	10	
Cáncer previo o activo	30	
Insuficiencia cardíaca crónica	10	
Enfermedad respiratoria crónica	10	
FC ≥110 lpm	20	
TAS <100 mmHg	30	
FR ≥30 rpm	20	
Tª >36°C	20	
Estado mental alterado: desorientación, letargia, estupor o coma	60	
Sat.O <sub>2</sub> <90%	20	
ESCALA PESI	PUNTOS	MORTALIDAD
Clase I (riesgo muy bajo)	≤65	0-1.6%
Clase II (riesgo bajo)	66-85	1.7-3.5%
Clase III (riesgo intermedio)	86-105	3.2-7.1%
Clase IV (riesgo alto)	106-125	4-11.4%
Clase V (riesgo muy alto)	>125	10-24.5%

**Tabla 3.** Escala PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*). Junto a la escala PESI simplificada, ha sido validada para la identificación de pacientes de bajo riesgo. \*En pacientes jóvenes se debe tener precaución con esta escala, pues pueden ser clasificados en un grupo de riesgo inferior debido a la edad

- TEP de alto riesgo:** hipotensión arterial o shock. Se trata de un 5% de casos y asocia una mortalidad precoz en el 15% de ellos.
- TEP de riesgo intermedio:** estabilidad hemodinámica, disfunción ventricular derecha con/sin marcadores de lesión miocárdica positivos.

	ALTO	INTERMEDIO	BAJO
RIESGO	Shock cardiogénico Hipotensión arterial (TAS <90 mmHg)	TA normal Disfunción ventricular derecha Daño miocárdico	TA normal Función cardíaca normal Ausencia de daño miocárdico
MORTALIDAD PRECOZ	>15%	3-15%	<1%
TRATAMIENTO	Fibrinólisis (si no hay contraindicación)	Individualizar según evolución clínica	Anticoagulación

**Tabla 5.** Tratamiento del TEP agudo según su gravedad inicial y mortalidad asociada.

**1. Tratamiento del TEP agudo de bajo riesgo, riesgo estándar o riesgo intermedio-bajo.** El tratamiento de elección en los pacientes con TEP agudo de bajo riesgo es la **anticoagulación**; en estos casos, no está contemplada la reperfusión primaria. Se debe mantener anticoagulación parenteral durante al menos 5 días. Se iniciará el tratamiento con anticoagulación oral, con fármacos antivitaminas K (AVK) o nuevos anticoagulantes orales (NACOS), éstos últimos no financiados en España para la ETEV, el mismo día o al día siguiente del inicio del tratamiento con heparina y se mantendrán ambos tratamientos hasta conseguir un INR en rango correcto (2.0-3.0) durante 24 horas (en el caso de los AVK). Posteriormente,

se continuará el tratamiento con anticoagulantes orales durante 3 meses más, como mínimo.

ESCALA PESI SIMPLIFICADA		
VARIABLES	PUNTOS	RIESGO
Edad >80 años	1	Bajo: 0 puntos Alto: ≥1 puntos
Cáncer previo o activo	1	
Insuficiencia cardíaca o enfermedad respiratoria crónica	1	
FC ≥110 lpm	1	
AS <100 mmHg	1	
Sat.O <sub>2</sub> <90%	1	

**Tabla 4.** Escala PESI simplificada. Pacientes con 0 puntos en esta escala presentan un riesgo de muerte a 30 días del episodio agudo del 1%, frente al 10.9% de los pacientes que han puntuado ≥1

- TEP de riesgo estándar:** estabilidad hemodinámica, sin datos de disfunción ventricular derecha ni aumento de marcadores de lesión miocárdica, pero escala de riesgo PESI con puntuación elevada (PESIs ≥1 y PESI clase III, IV y V).
- TEP de bajo riesgo:** estabilidad hemodinámica, sin datos de disfunción ventricular derecha ni aumento de marcadores de lesión miocárdica, y puntuación en escala PESI de bajo riesgo para TEP.

### Tratamiento:

El tratamiento inicial del TEP agudo (Tabla 5) tiene como objetivos fundamentales la estabilización del paciente, el alivio de síntomas, resolver la obstrucción vascular y prevenir recurrencias. La prioridad de conseguir un objetivo u otro depende de la gravedad del paciente.

La *Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda* considera a los NACOS como una alternativa al tratamiento estándar (heparina/AVK), ya que en diversos estudios se ha demostrado la no inferioridad en términos de eficacia y, respecto a sangrados importantes, mayor seguridad. Se debe tener en cuenta que estos fármacos precisan ajuste de dosis en pacientes con bajo peso, edad mayor de 80 años y en insuficiencia renal, estando contraindicados en aquellos sujetos con aclaramiento de creatinina (CICr) menor de <30 ml/min (CICr <20 ml/min para el Apixaban).



En casos de ETEV secundaria a cáncer, el tratamiento inicial y el de mantenimiento se basa en HBPM mientras el cáncer esté activo. En el embarazo, el tratamiento de elección se basa en HBPM debido a la teratogenia de los dicumarínicos (el acenocumarol podría iniciarse tras el parto y se puede dar durante la lactancia). En el embarazo, los NACOS no tienen indicación por falta de evidencia científica. En aquellos pacientes con dificultad para la monitorización periódica de INR o para mantenerlo en rango estable, los NACOS y las HBPM constituyen la alternativa terapéutica.

En los pacientes con riesgo estándar o riesgo intermedio-bajo, el tratamiento de elección continúa siendo la anticoagulación, con las mismas indicaciones descritas anteriormente para los pacientes de bajo riesgo. La diferencia está en que, en los pacientes con riesgo intermedio-bajo o riesgo estándar, está recomendada la hospitalización, mientras que en los pacientes de riesgo bajo se puede considerar el tratamiento ambulatorio o el alta hospitalaria precoz.

Las pautas de tratamiento de TEP en la fase inicial (episodio agudo y hasta 3 meses posteriores) se muestran en la tabla 6.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)	Nadroparina: 85,5 UI/kg/12h o 171 UI/kg/24h subcutánea Enoxaparina: 1mg/Kg/12h o 1.5 mg/Kg/24h subcutánea
Fondaparinux	Peso corporal <50 Kg: 5 mg/24h sc Peso corporal 50-100 Kg: 7.5 mg/24h sc Peso corporal >100 Kg: 10 mg/24h sc
Heparina no fraccionada (HNF)*	Bolo iv inicial 80 UI/Kg + 18 UI/Kg/h en perfusión iv, monitorizando TTPA
NACOS (aprobados por la Unión Europea)	Rivaroxaban: 15 mg/12h x 3 semanas, mantenimiento con 20 mg/24h Apixaban: 10 mg/12h x 7 días, mantenimiento con 5 mg/12h Dabigatrán: 150 mg/12h tras 5-10 días de anticoagulación parenteral Edoxaban: 60mg/24h, tras 7-10 días de anticoagulación parenteral

**Tabla 6.** Pautas de tratamiento del TEP agudo en fase inicial (episodio agudo y los 3 meses posteriores). \*La HNF se reserva para pacientes en los que se supone la aplicación de tratamiento fibrinolítico (TEP de riesgo intermedio-alto o alto)

Respecto a las heparinas, se debe tener en cuenta que las HBPM no precisan monitorización pero sí ajuste de dosis en insuficiencia renal. Fondaparinux está contraindicado en insuficiencia renal grave (en esta situación se recomienda utilizar Enoxaparina); con CICr 30-50 ml/min, se debe reducir la dosis indicada anteriormente un 50%.

En conclusión, en pacientes estables hemodinámicamente con TEP agudo el tratamiento de elección es la anticoagulación parenteral con HBPM o fondaparinux, comenzando paralelamente el tratamiento con un AVK, buscando INR 2.0-3.0. Los NACOS constituyen una alternativa terapéutica y se debe informar al paciente sobre los mismos y sobre los problemas de financiación que presentan en España. La decisión del paciente sobre su tratamiento es primordial.

**2. Tratamiento del TEP agudo de alto riesgo y riesgo intermedio-alto.** El tratamiento de elección en pacientes con TEP agudo de alto riesgo será la **fibrinólisis sistémica** (Tabla 7), siempre y cuando no existan contraindicaciones absolutas para la misma (Tabla 8). Además, si la sospecha de TEP agudo es intermedia o alta con el paciente inestable hemodinámicamente, se debe iniciar la anticoagulación parenteral con HNF mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas.

Estreptocinasa	250.000 UI (dosis de carga) en 30 min, seguida de 100.000 UI/h en 12-24h Régimen acelerado: 1,5 × 106 UI en 2h
Urocinasa	4.400 UI/kg (dosis de carga) en 10 min, seguida de 4.400 UI/kg/h en 12-24h Régimen acelerado: 3 × 106 UI en 2h
rtPa*	100 mg en 2h o 0,6 mg/kg en 15 min (dosis máxima: 50 mg)

**Tabla 7.** Regímenes trombolíticos aprobados para el tratamiento del TEP agudo. \*El tratamiento fibrinolítico de elección es rtPa

CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO	
Absolutas*	Relativas
Sangrado gastrointestinal en el último mes	Cirugía mayor o parto en los 10 días previos
Riesgo de sangrado conocido	Traumatismo en los 15 días previos
ACV isquémico en los 6 meses previos	AIT en los 6 meses previos
ACV hemorrágico o de origen desconocido en cualquier momento	Neurocirugía o cirugía oftálmica en el mes previo
Daño o neoplasia en SNC	HTA grave no controlada (TAS >180 y TAD >120 mmHg)
Traumatismo importante, cirugía o lesión craneal en las 3 semanas anteriores	Plaquetas <100000/mm <sup>3</sup>
	Tratamiento con anticoagulantes orales
	Gestación o primera semana posparto
	Enfermedad hepática avanzada o úlcera péptica activa
	Endocarditis infecciosa
	Reanimación traumática

**Tabla 8.** Contraindicaciones absolutas y relativas para la fibrinólisis en pacientes hemodinámicamente inestables. \*Las contraindicaciones absolutas de la trombolisis podrían convertirse en relativas en un paciente con TEP de alto riesgo vital inmediato

El tratamiento fibrinolítico disminuye la mortalidad en pacientes con shock secundario a TEP masivo (alto riesgo) y presenta una mejoría hemodinámica más rápida que el tratamiento con HNF. Se observa mayor beneficio cuando se inicia el tratamiento en las primeras 48h desde la aparición de los síntomas.

La fibrinólisis sistémica conlleva un importante riesgo de sangrado, incluida la hemorragia intracraneal, que puede llegar a producirse hasta en un 2% de pacientes

sometidos a esta técnica. El aumento de la edad y la presencia de comorbilidades se han asociado a mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

En pacientes con contraindicación para la fibrinólisis o cuando ésta no ha sido efectiva, están indicados la trombectomía mecánica, la embolectomía y el filtro de vena cava.

La **fragmentación mecánica** del trombo y la **embolectomía** se realizarán siempre en centros con experiencia. Esta última está indicada especialmente en casos de trombos en cavidades derechas, alto riesgo de embolia arterial paradójica y en aquellos pacientes con TEP de alto riesgo en los que la fibrinólisis no ha sido efectiva.

El **filtro de vena cava** en la fase aguda evita TEP, pero a largo plazo aumenta el riesgo de TVP. Actualmente existen filtros transitorios que pueden ser retirados si la contraindicación de la anticoagulación desaparece. La principal indicación para la colocación de un filtro de vena cava es la contraindicación absoluta para tratamiento anticoagulante y recurrencia de TEP en pacientes con tratamiento anticoagulante óptimo (o en los que ya se intensificó dicho tratamiento). Otras indicaciones son:

- Paciente en los que haya que suspender el tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con TEP masivo y TVP residual con alto riesgo de nuevo TEP.
- Trombosis ileo-femoral flotante o trombosis en vena cava.
- TVP en pacientes con enfermedad cardiopulmonar grave.

Otras técnicas con menos evidencia son aquellas que dirigen el tratamiento fibrinolítico mediante catéter percutáneo (fragmentación de trombos, angioplastia con balón mediante catéter con balón periférico, trombolisis dirigida por catéter asistida o no por ultrasonidos, trombolisis farmacomecánica...), cuyo objetivo es eliminar los trombos que obstruyen las principales arterias pulmonares para facilitar la recuperación del ventrículo derecho y mejorar los síntomas y la supervivencia. Actualmente se están realizando estudios en pacientes con contraindicaciones a la fibrinólisis sistémica, tanto absolutas como relativas, para comprobar su eficacia respecto a esta técnica.

En pacientes con riesgo intermedio-alto, se deben individualizar los casos; en general se aconseja el tratamiento anticoagulante y la monitorización estrecha del paciente en UCI, considerando la fibrinólisis sistémica como tratamiento de rescate si aparecen signos de descompensación hemodinámica y/o shock cardiogénico. También se pueden considerar la embolectomía pulmonar quirúrgica o el tratamiento dirigido por catéter percutáneo como procedimientos de rescate si la descompensación hemodinámica es inminente y el riesgo hemorrágico previsto con la trombolisis sistémica es alto.

Por lo tanto, en pacientes con TEP de alto riesgo está indicada la fibrinólisis sistémica como tratamiento de elección, mientras que en los pacientes con riesgo intermedio-alto la fibrinólisis sistémica está contemplada como tratamiento de rescate si aparecen datos de inestabilidad hemodinámica y/o shock cardiogénico.

**3. Tratamiento anticoagulante a largo plazo.** La duración del tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes que han sufrido un episodio agudo de TEP precisa analizar tanto el riesgo de recurrencia trombótica como el riesgo de complicaciones hemorrágicas. En general, se acepta una duración mínima de 3 meses,

interrumpiéndose la anticoagulación cuando el riesgo percibido de sangrado relacionado con el tratamiento y la inconveniencia de seguir con el mismo sobrepasan el riesgo de recurrencia de TEP.

El **riesgo de recurrencia trombótica** depende de la eficacia del tratamiento del episodio agudo, la duración del tratamiento anticoagulante y la posibilidad de que el paciente tenga un factor de riesgo intrínseco para sufrir un nuevo episodio de ETEV. Durante el periodo precoz, el cáncer activo y el fracaso en alcanzar rápidamente niveles terapéuticos de anticoagulación predicen mayor riesgo de recurrencia. Además, el índice de recurrencia es mayor durante las primeras 2 semanas tras el episodio agudo.

*La normativa SEPAR del año 2013 sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar*, estratifica el TEP secundario a cáncer como el de mayor riesgo para recurrencia (por lo que se recomienda el tratamiento anticoagulante indefinido con HBPM, preferentemente, mientras se considere que el cáncer está activo), seguido del TEP no provocado, el TEP secundario a factor de riesgo menor e intermedio y, por último, el secundario a factor de riesgo mayor (*para recordar los factores de riesgo de TEP, véase página 12*).

Respecto al **riesgo hemorrágico**, no hay escalas de riesgo hemorrágico suficientemente validadas en pacientes anticoagulados por un episodio de ETEV, aunque actualmente, existen dos escalas más conocidas: la escala del registro RIETE (Tabla 8) y la escala de la novena edición del *American College of Chest Physicians* (Tabla 9).

ESCALA RIETE	
VARIABLES	PUNTOS
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2
Creatinina >1,2 mg/dL	1.5
Anemia	1.5
Cáncer	1
Presentación clínica como TEP (vs. TVP)	1
Edad >75 años	1
RIESGO	
Bajo: 0-3 puntos	
Intermedio: 1-4 puntos	
Alto: >4 puntos	

**Tabla 8.** Escala RIETE (Registro Internacional para la Enfermedad TromboEmbólica venosa). Predice el riesgo hemorrágico durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante

En general, los factores que aumentan el riesgo de hemorragia son: edad avanzada (sobre todo, mayores de 75 años), sangrado gastrointestinal previo (en particular si no es secundario a una causa reversible o tratable), ACV previo, enfermedad renal o hepática crónica, terapia antiplaquetaria concomitante, mal control de la anticoagulación y monitorización subóptima de la terapia anticoagulante.

En definitiva, en pacientes con TEP provocado por factores de riesgo transitorios se recomienda tratamiento anticoagulante durante 3 meses. En pacientes con TEP no provocada se recomienda tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 3-6 meses, valorando el tratamiento indefinido individualizando los casos en función del balance entre el riesgo de recurrencia y el riesgo de he-

morragia. En pacientes con cáncer se recomienda tratamiento anticoagulante durante mínimo 3-6 meses, prolongando el tratamiento mientras el cáncer esté activo (considerar tratamiento indefinido). En aquellos casos de

recurrencia de TEP no provocado, se aconseja tratamiento anticoagulante indefinido. En pacientes con indicación de anticoagulación indefinida se recomienda la reevaluación periódica de esta indicación (Tabla 10).

ESCALA ACCP		
VARIABLES		RIESGO
Edad >65 años	Diabetes	Riesgo bajo: 0 factores de riesgo Riesgo moderado: un factor de riesgo Riesgo alto: $\geq 2$ factores de riesgo
Edad >75 años	Anemia	
Hemorragia previa	Antiagregantes	
Cáncer	Control deficiente de la anticoagulación	
Cáncer metastásico	Comorbilidad y capacidad funcional reducida	
Insuficiencia renal	Cirugía reciente	
Insuficiencia hepática	Caídas frecuentes	
Trombocitopenia	Abuso de alcohol	
Ictus previo		

**Tabla 9.** Escala ACCP (9ª edición del *American College of Chest Physicians*). Predice el riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados más de 3 meses por ETEV

TEP secundario a factor de riesgo transitorio	3 meses
TEP idiopático, no provocado	Mínimo 3 meses. Si riesgo leve-moderado de sangrado, considerar tratamiento prolongado
Segundo episodio idiopático de ETEV	Tratamiento indefinido
TEP secundario a cáncer	Tratamiento prolongado/indefinido (mientras el cáncer esté activo)

**Tabla 10.** Duración del tratamiento anticoagulante en TEP agudo en función de su desencadenante

Los fármacos anticoagulantes utilizados a largo plazo en el tratamiento del TEP son los AVK como terapia de elección (o los NACOS, a elección del paciente), excepto en pacientes con cáncer activo o durante el embarazo, en los que el tratamiento recomendado son HBPM.

En pacientes con TEP no provocada en los que se suspenda la anticoagulación oral tras 3 meses de tratamiento o en los pacientes que rehúsan o no toleran cualquier forma de anticoagulantes orales, se puede considerar el ácido acetilsalicílico, a dosis de 100 mg/día, para la profilaxis secundaria de ETEV.

### Seguimiento a largo plazo:

En los pacientes con TEP no provocado, se recomienda mantener anticoagulación en aquellos sujetos con una determinación positiva de dímero D cuando esté previsto finalizar el tratamiento, ya que la retirada de la anticoagulación en estos casos se asocia a un aumento de la tasa de recurrencia trombotica. En los pacientes con TEP provocado no hay indicación de solicitar dímero D para retirar la anticoagulación.

No se debe realizar el estudio de trombofilia en el momento agudo y sólo se recomienda de forma ambulatoria en aquellos pacientes con sospecha de trombofilia hereditaria.

La ETEV se asocia a una neoplasia oculta en aproximadamente el 10% de los pacientes, pero la búsqueda exhaustiva de la misma en pacientes con un episodio de TEP agudo no se recomienda de rutina, excepto si existe sintomatología o pruebas complementarias básicas que orienten hacia una causa tumoral.

Después del episodio agudo de TEP, la resolución de los trombos pulmonares suele ser incompleta, pero no se aconseja realizar pruebas torácicas de imagen para evaluar la persistencia de trombosis residual o la reperusión de los defectos iniciales, excepto si existen síntomas o signos sugestivos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), en cuyo caso se debe realizar un ecocardiograma transtorácico de control. Actualmente

se estima una incidencia de HPTEC tras un TEP no provocado de 1,5% aproximadamente; la mayoría de los casos aparecen principalmente en los primeros 24 meses desde el episodio agudo.

### Conclusiones:

- En la sospecha clínica de TEP agudo de alto riesgo, se recomienda realizar angioTCMD de urgencia o ecocardiograma transtorácico (dependiendo de la disponibilidad de angio-TCMD y las circunstancias clínicas del paciente).
- En la sospecha clínica de TEP agudo con un paciente estable hemodinámicamente, se recomienda el uso de criterios validados para el diagnóstico de TEP.
- Un dímero D normal excluye TEP en pacientes con baja probabilidad clínica. Su medición no se recomienda para pacientes con alta probabilidad clínica.
- El tratamiento de elección en TEP con shock cardiogénico es la fibrinólisis sistémica. En pacientes estables hemodinámicamente, esta terapia no está recomendada.
- El tratamiento anticoagulante a largo plazo debe tener una duración mínima de 3 meses, y se realiza preferentemente con fármacos AVK/NACOS, excepto en situaciones especiales.

### Bibliografía:

1. López Miguel C.P., Molina Cano Á., Almonte Batista W. *Tromboembolismo pulmonar*. En: Molina Cano Á., Godoy Mayoral R., García Castillo S., Arévalo González M. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. 1ª edición. Albacete. Ed Fundación BIOTYC. 2016. 308-323. ISBN: 978-84-15898-33-7.
2. Molina Cano Á., López Miguel C.P., Gil Muñoz F. *Tromboembolismo pulmonar*. En: Molina Cano Á., López Gabaldón E., García Castillo S. *Manual de Urgencias Respiratorias. Socampar*. 1ª edición. Al-

- bacete. Ed Fundación BIOTYC. 2016. 102-117. ISBN: 978-84-15898-35-1.
3. Uresandi F., Monreal M., García-Bragado F., Domenech P., Lecumberri R., et al. *National Consensus of the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with pulmonary embolism*. Arch Bronconeumol. 2013 Dec; 49(12):534–547.
  4. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., et al. *Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Artículo especial*. Rev Esp Cardiol. 2015;68(1):64.e1–e45.
  5. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., et al. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*. 9th Ed: American College Of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012 Feb; 141 (2 Suppl):e419S-e496S.
  6. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jiménez D., et al. *Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report*. CHEST 2016. Feb; 149(2): 315-52.



## ARTÍCULO ESPECIAL: CONSENSO

### Vacunación de la población de 65 años en Castilla-La Mancha con la vacuna antineumocócica conjugada 13valente (VNC13)

### Vaccination of the 65-year-old population in Castilla-La Mancha with the pneumococcal vaccine conjugated 13valente (VNC13)

Sociedad Castellano Manchega de Patología Respiratoria (SOCAMPAR)

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG Castilla-La Mancha)

Sociedad Castellano Manchega de Geriátría y Gerontología (SCMGG)

Sociedad Castellano Manchega de Medicina Preventiva y Salud Pública

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN Castilla-La Mancha)

Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC Castilla-La Mancha)

Sociedad de Medicina Interna de Madrid-Castilla La Mancha, Sociedad Castellana de Cardiología (SCC)

#### Objetivo:

La estrategia de vacunación antineumocócica en adultos a partir de los 65 años de edad ha ido modificándose, tras la aprobación de la vacuna 13valente conjugada (VNC13) para adultos y la recomendación de los Centros de Control y Prevención de enfermedad de EEUU (CDC) en el año 2014 de incluir la vacuna VNC13 a la población a partir de 65 años de edad, a partir de los resultados del estudio CAPiTA. Diversos países, y en España varias Comunidades Autónomas, ya han incluido la vacuna VNC13 en los calendarios vacunales de adultos a partir de los 65 años.

En este documento, las sociedades: Sociedad de Médicos Generales y de Familia de Castilla-La Mancha, Sociedad Castellano Manchega de Patología Respiratoria, Sociedad Castellano Manchega de Médicos Preventivistas, Sociedad Castellano Manchega de Geriátría, Sociedad Castellano Manchega de Médicos Internistas (Sección Infecciosas), Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Familiar y Comunitaria presentamos a la Dirección General de Salud Pública de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha nuestra propuesta y justificación para la inclusión de la vacuna VNC13 en cohorte de 65 años de edad de Castilla-La Mancha.

#### Introducción:

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), tanto en el niño como en el adulto, constituyen en la actualidad, incluso en los países desarrollados, una importante causa de morbi-mortalidad. Existen unos cien serotipos de neumococo, de los que solo algunos ocasionan infecciones en los seres humanos. Los más vulnerables son los niños pequeños, por debajo de los 5 años y, en particular, los menores de 2 años, aunque también afecta a personas mayores. Las infecciones neumocócicas pueden ser invasivas (considerado como tal cuando hay diseminación sanguínea o aislamiento del microorganismo en otros fluidos estériles como el articular, pleural o cefalorraquídeo) y no invasivas. Las infecciones no invasivas más comunes son la otitis media, la sinusitis y la neumonía, mientras que enfermedades invasivas y, por tanto, más graves son neumonía bacteriémica, empiema, meningitis, artritis y bacteriemias. *S. pneumoniae* es una causa frecuente de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos<sup>1</sup>. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la neumonía neumocócica (NN) suponen un grave problema de salud entre los adultos de mayor edad y aquellos con determinadas condiciones y patologías de base, entre los que destacan los inmunodeprimidos y algunos inmunocompetentes, que les hacen

más susceptibles a la infección y favorecen cuadros de mayor gravedad y peor evolución.

Las enfermedades producidas por neumococo ocurren todo el año. Sin embargo, las infecciones respiratorias causadas por este germen ocurren con mayor frecuencia durante el invierno y a principios de la primavera.

Uno de los principales cuadros clínicos que produce *S. pneumoniae* es la neumonía, especialmente la adquirida en la comunidad (NAC), pero la documentación microbiológica de ésta no es siempre posible y además solo un pequeño porcentaje produce bacteriemia, por lo que no todos los casos pueden ser considerados ENI<sup>3</sup>.

Entre las estrategias para prevenir la ENI y la NN se encuentra la vacunación, aunque las coberturas vacunales son más bajas de lo deseable. Actualmente, existen 2 vacunas disponibles para el adulto. La vacuna polisacárida (VNP23), que se emplea en mayores de 2 años desde hace décadas, es la que mayor número de serotipos<sup>2</sup> incluye, pero no genera memoria inmunitaria, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provoca un fenómeno de tolerancia inmunitaria y no actúa sobre la colonización nasofaríngea. La vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse a cualquier edad a partir de las 6 semanas de vida y genera una respuesta inmunitaria

más potente que la VNP23 frente a la mayoría de los 13 serotipos en ella incluidos<sup>3</sup>.

### Vacunación antineumocócica:

VNC13 es una vacuna antineumocócica conjugada que proporciona protección frente a la infección por 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F)<sup>4</sup>. Recibió la autorización de comercialización europea para su uso en lactantes y niños pequeños en diciembre de 2009 y está disponible en España desde junio de 2010. Posteriormente, en 2011, se aprobó su uso en adultos de 50 años o mayores para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y desde julio de 2013 incluye también adultos entre 18 y 49 años de edad<sup>4</sup>.

En marzo de 2015 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) amplió su uso para la prevención de la neumonía por *S. pneumoniae* en adultos de 18 años o más y personas de edad avanzada. La aprobación de esta indicación se basó en los resultados obtenidos en un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron más 84.000 sujetos de 65 años o más (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA*) realizado en los Países Bajos y que demostró que VNC13 es eficaz en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y neumonía neumocócica invasiva y no invasiva causadas por los serotipos vacunales<sup>4</sup>. En este estudio, que incluía sujetos inmunocompetentes, sanos y con diferentes patologías de base, también se observó que no existían diferencias en los niveles de anticuerpos alcanzados en los sujetos que presentaban patologías de base respecto a sujetos sanos, por lo que es de esperar un beneficio clínico en ambos perfiles de población<sup>5,6</sup>. Más recientemente, tras la implementación de diferentes programas de vacunación por edad en diferentes países, un estudio en Italia ha mostrado la vacunación con VNC13 como factor protector frente a la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en población  $\geq 65$  años hospitalizados con diagnóstico primario de NAC (OR ajustado: 0.599; 0.390-0.921)<sup>7</sup>, así como una efectividad del 38% para la prevención de NAC en este grupo de población en Argentina<sup>8</sup>.

En relación a otros grupos de riesgo, se ha evaluado el posible beneficio de la vacunación con VNC13 en sujetos con patologías respiratorias, observándose una reducción del número de exacerbaciones de EPOC y otras patologías respiratorias<sup>9,10</sup>. *Figueira-Gonçalves et al.*, en un estudio observacional prospectivo de 18 meses de seguimiento de 121 pacientes con EPOC mayores de 40 años y FEV1  $\leq 65\%$ , observaron que los pacientes no vacunados con VNC13 triplicaban el riesgo de ingreso hospitalario frente a los vacunados, por lo que concluyen que VNC13 parece ser efectiva en la reducción de exacerbaciones graves de perfil infeccioso en pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave<sup>11</sup>.

**En España**, datos del año 2014 indican que los 13 serotipos de neumococo incluidos en esta vacuna son responsables del 45,2% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI)<sup>12</sup>, del 15% de las neumonías hospitalizadas por cualquier causa, del 53,2% de las

hospitalizaciones por neumonía neumocócica y del 52,1% de las neumonías neumocócicas no invasivas en adultos mayores de 18 años de edad<sup>13</sup>.

VNC13 se incorporó en el calendario vacunal infantil de **Castilla-La Mancha** en **marzo de 2016** para los niños nacidos a partir del 1 de enero de 2016, por lo que a diferencia de otras regiones o países con calendarios de vacunación consolidados con altas coberturas mantenidas en el tiempo, no se ha observado hasta la fecha un impacto en las tasas de incidencia de enfermedad en poblaciones no vacunadas<sup>14,15</sup>.

La carga de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos de 18 años o mayores para una población estimada en Castilla-La Mancha de 1.666.243, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha 1 de enero de 2016<sup>16</sup>, y considerando tasas de incidencia de NAC observadas en España de 4,63 casos por 1.000 habitantes<sup>17</sup>, sería de 7.715 casos anuales, de los cuales, 1.157 casos (un 15%) serían por serotipos vacunales. Según *Sicras-Mainar y col.*, un 41,5% requerirían hospitalización<sup>18</sup>, con una tasa de letalidad asociada estimada de un 17%<sup>19</sup>.

El número de casos de enfermedad neumocócica potencialmente prevenibles en población adulta  $\geq 65$  años en Castilla-La Mancha sigue siendo considerable, lo que justifica una intervención directa sobre este grupo de edad para maximizar el beneficio poblacional de la vacunación infantil con la vacuna conjugada, a través de un impacto directo en los dos extremos de mayor incidencia.

Esta aproximación se justifica en base a los siguientes argumentos:

1. **Necesidad de vacunación del adulto independientemente de la vacunación en niños.** A pesar de que se ha observado un efecto indirecto de la vacunación sistemática infantil en la ENI en el adulto en otros países<sup>14,15</sup> e incluso en nuestro entorno en ciertos grupos de edad<sup>20</sup>, los datos del efecto indirecto en neumonía en el adulto no son tan evidentes ni fuera ni dentro de nuestro país<sup>21</sup>. De hecho, en España, no se han observado cambios significativos en la carga de las hospitalizaciones por neumonía neumocócica por ST vacunales (invasiva o no invasiva) en adultos desde el año 2010 hasta 2014<sup>13</sup>.

Considerando tasas de incidencia de NAC observadas en España de 4,63 casos por 1.000 habitantes<sup>17</sup>, a nivel nacional, según los datos de población a 1 de enero de 2016<sup>16</sup>, se estiman un total de 177.096 casos de neumonía en adultos  $\geq 18$  años, de los cuales, según los datos previamente incluidos, 26.564 casos (un 15%) serían causados por serotipos vacunales. Tal y como se ha mencionado anteriormente, en Castilla-La Mancha se estiman un total de 7.715 casos anuales de neumonía en adultos  $\geq 18$  años, de los cuales, 1.157 casos serían por serotipos vacunales lo que supone una cifra considerable.

En Castilla-La Mancha hemos realizado un estudio en el que se estima una incidencia de enfermedad neumocócica global (hospitalaria y extrahospitalaria) proyectada al año 2017, mediante análisis de regresión con ajuste potencial ( $y = 362,59^{-0,0174}$ ) (tiempo en

años enteros;  $R^2 = 0,860$ ), de 258,5 casos/100.000 personas-año y una incidencia de NN ambulatoria en el estrato de edad 65 a 69 años para los años 2009 a 2012, definiéndose un modelo de regresión con ajuste exponencial con los parámetros siguientes;  $y =$

$1105,3e^{-0,148}$  (tiempo en años enteros);  $R^2 = 0,942$ , para proyectar la incidencia de casos de EN ambulatoria esperada en los años 2013, 2014 y 2015 de 114,9 casos/100.000 personas-año (ver Tabla 1) (pendiente de publicación).

Enfermedad (código CIE-9)	2011	2012	2013	2014	2015	2016e <sup>1</sup>	2017e <sup>1</sup>
Neumonía neumocócica (481, 482, 485 y 486) <sup>2</sup>	129,4	112,4	93,3	122,3	130,1	143,0	139,4
ENI (038.2, 041.2, 320.1, 510.0, 567.1 y 790.7) <sup>3</sup>	24,1	33,1	31,5	42,9	32,9	23,4	32,6
Meningitis neumocócica (320.1)	3,6	2,3	3,4	5,6	2,2	2,0	0,5
Neumonía neumocócica ambulatoria <sup>4</sup>	217,7	171,7	154,5	133,3	114,9	99,1	86,5
Enfermedad neumocócica global	371,2	317,1	279,3	298,5	277,9	265,5	258,5

**Tabla 1.** Tasas de incidencia de enfermedad neumocócica (casos/100.000 personas-año) en población de 65-69 años usados en el modelo. e=estimación; <sup>1</sup>Proyección (análisis de tendencias con ajuste potencial ( $y=362,59*(\text{tiempo en años enteros})^{-0,073}$ ;  $R^2=0,860$ ) a partir de los años 2011 a 2015, ambos inclusive. Fuente: Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) para la CCAA de Castilla-La Mancha (Ref. 14); <sup>2</sup>Ver tabla 1 con la metodología empleada para estimar la incidencia de neumonía neumocócica (elaboración a partir del CMBD, con incidencia de los códigos 481 y de los 482, 485 y 486 ajustados para etiología por neumococo por factor de corrección de 0,293 según referencia 13; <sup>3</sup>ENI=Enfermedad Neumocócica Invasiva (no incluye neumonía neumocócica invasiva que se incluye en el apartado anterior de neumonías neumocócicas), incidencia elaborada a partir del CMBD, con incidencia de los códigos 038.2, 510.0, 041.2, 320.1, 567.1 y 790.7 (códigos 510.0 y 790.7 ajustados para etiología por neumococo por factor de corrección de 0,293 observado en estudio Ref. 13); <sup>4</sup>La incidencia de NN ambulatoria se derivó a partir del Estudio NEUMO-ES-RISK (Ref.15) en el estrato de edad 65 a 69 años para los años 2009 a 2012, corregido por una proporción esperada debida a neumococo del 29,3% de la incidencia de neumonía como la observada en el estudio CAPA (Ref. 13) (ver tabla 1 con la metodología empleada para estimar la incidencia de casos de EN ambulatoria esperada en los años 2013, 2014 y 2015)

**2. Edad y patologías crónicas como factores de riesgo de enfermedad neumocócica y neumonía.** Los datos existentes sobre el riesgo de enfermedad neumocócica, muestran cómo, además de las patologías de base, la edad en sí, es un factor de riesgo claro para la enfermedad neumocócica, invasiva o no invasiva como la neumonía<sup>22,23,24</sup>. El deterioro del sistema inmune con la edad (inmunosenescencia), puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, que por otro lado pueden ser más frecuentes y de mayor gravedad, lo que contribuiría a un aumento en la carga de enfermedad en esta población<sup>25</sup>.

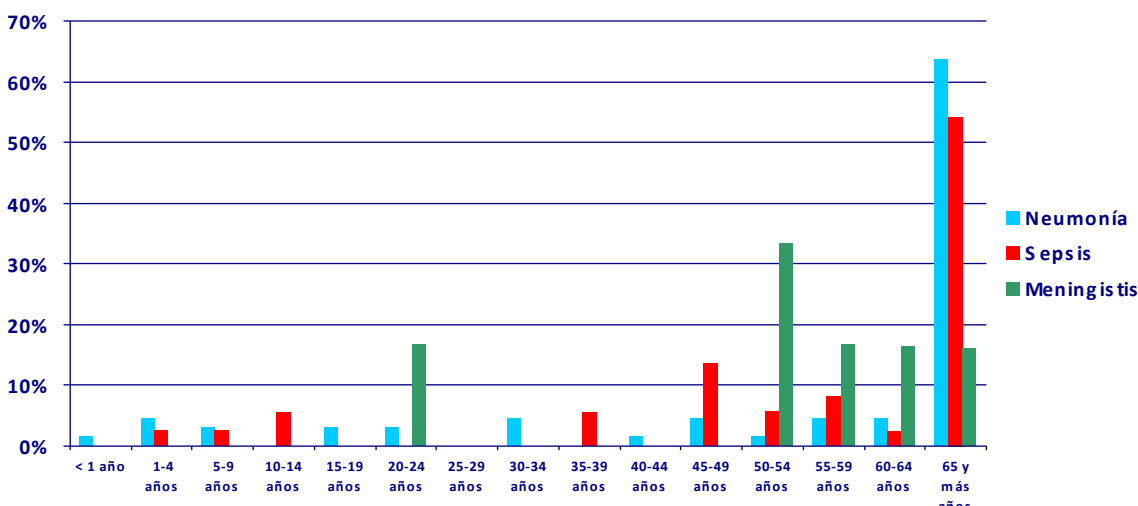
En personas de edad avanzada, la neumonía neumocócica se asocia con un alto riesgo de hospitalización<sup>2,26,27</sup>. Datos recientemente publicados por Gil-Prieto y col. muestran una tasa de incidencia de hospitalización por neumonía neumocócica en población  $\geq 65$  años, sin factores de riesgo adicionales, de 39,9 casos/100.000 habitantes, más de 6 veces el valor observado para adultos entre 18 y 64 años (5,8 ca-

sos/100.000), lo que muestra claramente la edad como factor de riesgo para esta enfermedad. La cifra en sujetos  $\geq 65$  años se multiplica de forma significativa al considerar comorbilidades, que, por lo general, son frecuentes en población de este rango de edad<sup>28</sup>.

En un estudio realizado en Albacete por el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General (presentado en Sesión Clínica General en Junio 2015) se han registrado las complicaciones por infecciones neumocócicas. Un total de 144 casos diagnosticados de infección neumocócica: hombres 56%, mujeres 44%; media de edad  $63 \pm 27$  años; 58% mayores de 65 años.

Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Neumonías con bacteriemia	66	60,6%
Sepsis	37	33,9%
Meningitis	6	5,5%
Total	109	100,0%

**Tabla 2.** Distribución de las formas clínicas



**Figura 1.** Distribución por edad



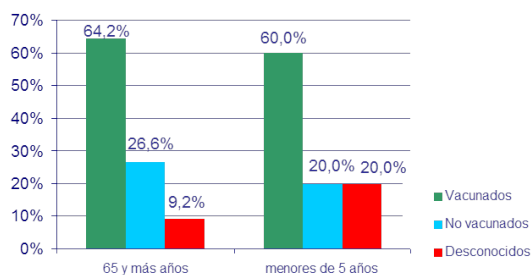


Figura 2. Estado vacunal

	Curados (%)	Fallecidos (%)	Total
No vacunados	14 (48,3)	15 (51,7)	29 (26,61)
Vacunados	66 (94,3)	4 (5,7)	70 (62,22)
Desconocido	7 (70)	3 (30)	10 (9,17)
Total	87 (79,8)	22 (20,2)	109 (100)

Tabla 3.

**3. Recomendaciones de vacunación por edad y grupos de riesgo.** A diferencia de la vacunación infantil, en general, las coberturas de vacunación en adultos alcanzan valores inferiores a los deseados, como ocurre por ejemplo en la vacunación antigripal, a pesar de las recomendaciones existentes incluso en grupos de alto riesgo, por lo que cualquier recomendación de vacunación en el adulto plantea un reto en relación con su implementación<sup>29</sup>.

No obstante, considerando el riesgo aumentado en determinados grupos, bien sea por edad o por patologías crónicas, el impacto que la neumonía neumocócica puede tener sobre estos sujetos y los datos disponibles sobre las vacunas antineumocócicas existentes, diversas Sociedades Científicas en España recomiendan la vacunación de estos sujetos con VNC13<sup>30</sup>.

En relación a diferentes grupos de riesgo, desde el año 2015, la Asociación Americana de Diabetes recomienda la vacunación de todos los diabéticos  $\geq 65$  con VNC13 seguida de PPV23 (a los 6-12 meses)<sup>31</sup>, mientras que para pacientes con patología respiratoria, a nivel nacional, las guías actuales de manejo de pacientes con EPOC incluyen la recomendación de vacunación con VNC13, para todos los EPOC (GESEPOC 2017)<sup>32</sup>. A nivel internacional se recomienda la vacunación secuencial con VNC13 y PPV23 para los EPOC de edad  $\geq 65$  años (GOLD 2017)<sup>33</sup>.

En el 2017 también se publica la actualización del *Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base* avalado por 18 sociedades científicas, entre ellas la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía del Tórax), la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEM-PSPH), etc.<sup>30</sup>. En este documento, las 18 Sociedades Científicas participantes consideraron que los adultos

de 65 años o más debían vacunarse frente a neumococo y debía incluirse la vacuna VNC13.

La evidencia disponible hasta la fecha ha justificado la inclusión de VNC13 en los programas de vacunación sistemática en adultos en diferentes países. Así EEUU, Australia, Grecia o Argentina han incluido VNC13 en el calendario de vacunación para población  $\geq 65$  años<sup>34,35,36,37</sup> y, recientemente, Italia la ha incluido para la vacunación de una o dos cohortes (65 y 70 años)<sup>38</sup>. Para grupos de alto riesgo, VNC13 está recomendada en la mayoría de los países de Europa y en EEUU y, en Abril de 2017, en Francia se ha incluido la recomendación para todos los grupos de riesgo, no sólo inmunodeprimidos, como ya se incluía en otros países como Portugal<sup>39,40</sup>.

En España, algunas Comunidades Autónomas han actualizado en los últimos años sus calendarios de vacunación antineumocócica del adulto. En abril de 2016, se incluyó VNC13 para la vacunación sistemática de la cohorte de 60 años en Madrid<sup>41</sup>, así como en Castilla y León, en octubre del mismo año, para la cohorte de 65 años<sup>42</sup>, incluyéndose también en La Rioja y en Galicia en marzo y junio de 2017 respectivamente<sup>43,44</sup>. Recientemente, Asturias ha sido la primera región en nuestro país que ha incluido en su calendario la vacunación sistemática de todos los grupos de riesgo (inmunodeprimidos y sujetos con patologías crónicas) desde los 6 años de edad en adelante<sup>45</sup>.

**4. La vacunación de una cohorte ha demostrado ser coste beneficio en relación al número de casos evitados.** Existen diferentes estudios que han evaluado el perfil de coste-efectividad, coste-beneficio o impacto presupuestario de la vacunación del adulto con VNC13, con diferentes resultados según el entorno y el tipo de análisis empleado<sup>46</sup>.

En el contexto del sistema sanitario en España, recientemente se ha evaluado mediante un modelo farmacoeconómico dinámico cuál sería el impacto presupuestario de la vacunación con VNC13 de la cohorte de 65 años. Asumiendo una cobertura vacunal del 36% y la eficacia vacunal descrita en el estudio CAPIta<sup>4</sup>, teniendo en cuenta el número de casos de enfermedad evitados en esta población, se obtendrían ahorros netos para el sistema de casi 4 millones de € en el periodo de 5 años<sup>47</sup>.

Se ha adaptado un modelo de transmisión dinámica<sup>48</sup> para definir específicamente el impacto clínico y económico de la vacunación antineumocócica con VNC13 en la cohorte de 65 años en el SESCOAM (Sistema Sanitario de Castilla-La Mancha) basándose en:

- Contagios evitados
- Casos de enfermedad neumocócica evitada
  - Hospitalizaciones por neumonías
  - Neumonías extra-hospitalarias
  - Bacteriemias
  - Empiemas



- Meningitis
- Neumonías bacteriémicas

- Costes de vacunación
- Costes médicos evitados
- Impacto económico neto actualizado

En este caso se adapta un modelo de transmisión dinámica existente desarrollado para modelizar el impacto de la vacunación antineumocócica de la cohorte de edad de 65 años con VCN13 sobre la población  $\geq 65$  años en el Sistema Nacional de Salud<sup>49</sup>.

Los modelos dinámicos son recomendados por la ISPOR por su mejor adaptación a la modelización económica de las enfermedades infecciosas<sup>50</sup>:

- Captan el efecto directo derivado de la reducción del número de pacientes susceptibles.
- Captan el efecto indirecto (o comunitario) asociado a la reducción del número de contactos entre pacientes susceptibles e infectivos.

El modelo se definió con un horizonte temporal a 5 años. Se vacunó a la población de 65 años en cada año y se hizo una proyección sobre los efectos de la vacunación en la población de 65 años o más.

El tamaño poblacional se obtuvo del INE (Instituto Nacional de Estadística) de 2016. Se consideró una vacunación similar a la de la gripe (se darían juntas), en la campaña de 2015-2016 hubo una cobertura del 59,25 para los mayores de 65 años.

Se fijaron los casos y la distribución de contagios por el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de Castilla-La Mancha entre 2011 y 2015 para los hospitalizados y para la neumonía neumocócica extrahospitalaria el estudio NEUMO-ES-RISK<sup>17</sup>. Eficacia se vio por el estudio CAPITA<sup>4</sup>, que en el rango de edad era de 52,5%.

La proporción de neumonías hospitalizadas se fijó en un 62%<sup>51</sup>.

Se tuvo en cuenta que la proporción de personas de 65 años o mayores vacunados es de aproximadamente un 3,1%, con lo que esta proporción se ahorraría.

El coste de la vacuna financiado correspondió al precio unitario del envase clínico de 10 unidades, después de aplicar una deducción de -7,5% según Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo<sup>52</sup>, y correspondió a 39,64 € por unidad.

Según todos estos datos y, aplicando el modelo a los 5 años, el ahorro total neto en Castilla-La Mancha sería de 1.381.786€ (pendiente de publicación).

En nuestro modelo, la cohorte a vacunar, que son los de 65 años con una proyección a 5 años, es de 98.252, el coste total de los casos evitados es de 3.862.987€ y el coste de la vacunación es 2.305.668€, con el ahorro anteriormente expuesto:

Cohorte de 65 años (población diana)	98.252
Población a vacunar (cobertura estimada 59,2%)	58.165
Costes evitados totales (€)	3.862.987
Costes de vacunación (€)	2.305.668
Coste sanitario neto (actualizado 3% descuento)	-1.381.786

**Tabla 4.** Costes a 5 años de la evolución de la enfermedad neumocócica en  $\geq 65$  años en la Comunidad de Castilla-La Mancha (pendiente de publicación)

## Recomendación:

Por todo ello, considerando:

- El incremento de la carga de enfermedad a partir de los 65 años y el número absoluto de casos que esto supone.
- La eficacia y seguridad demostrada de VNC13 en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva y neumonía en población adulta.
- El mayor impacto en salud pública de las políticas de vacunación por edad frente a la estrategia por grupos de riesgo.
- Que según el modelo dinámico de impacto presupuestario la vacunación de una cohorte con VNC13 resultaría eficiente para el sistema en base a los casos evitados.
- El reducido coste de la vacuna antipolisacárida 23valente (VNP23).

## Se propone:

1. La administración sistemática de VNC13 en los sujetos de 65 años en Castilla-La Mancha no vacunados, pudiendo administrarse posteriormente VNP23, con un intervalo mínimo de 8 semanas, aunque óptimo de 1 año, entre ambas.
2. En los ya vacunados con VNP23: vacunación con VNC13 tras un año de la VNP23.
3. Respetar el intervalo recomendado actualmente de 5 años en el caso de revacunación con VNP23.
4. El máximo de dosis con VNP23 sería de 2 y siempre se dejaría un mínimo de 8 semanas y óptimo de 1 año después de haber vacunado con la conjugada.

NO VACUNADOS PREVIAMENTE	VACUNADOS CON VNP23 (después de 1 año)
VNC13 → VNP23 (8 semanas-1 año)	VNC13
Revacunación con VNP23 a los 5 años hasta un máximo de 2 dosis	

## Bibliografía:

1. Casas Jansá R, Molina París J, Quintano Jiménez JA, Rodríguez González-Moro JM. Vacunación en neumococo. Actuación en la farmacia comunitaria. Farmacéuticos Comunitarios. 2016 Jun 30; 8(2):36-37.
2. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1995;24:1618-24.
3. González-Romo. *et al.* Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. Rev Esp Quimioter 2017; 30(2): 1,4.
4. Bonten M, Huijts S.M, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal

- pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372: 1114-1125.
5. Webber C. et al. A post-hoc analysis of immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in subjects with underlying medical conditions in community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA). P0934. Presented at the 25<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); April 25–28, 2015; Copenhagen, Denmark. [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=27042](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=27042)
  6. Suaya JA. et al. Abstract ISPPD 634. Poster 0841. Presented at the 10th ISPPD. 26th–30th June, 2016. Glasgow, Scotland. <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/poster-isppd2016/original/ISPPD-0841.pdf>
  7. Baldo V, Cocchio S, Gallo T, et al. Pneumococcal Conjugated Vaccine Reduces the High Mortality for Community-Acquired Pneumonia in the Elderly: an Italian Regional Experience. *PLoS One*. 2016 Nov 15;11(11):e0166637.
  8. Lopardo GD, et al. Effectiveness of PCV13 vaccine in adults over 65 to prevent community-acquired Pneumonia. Presented at 27th ECCMID, 22-25 April 2017, Vienna, Austria. Available at: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=41326](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=41326)
  9. Hernández Mezquiza MA et al. Abstract ISPPD 0472. Presented at the 10th ISPPD. 26th-30th June, 2016. Glasgow, Scotland <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/poster-isppd2016/original/ISPPD-0472.pdf>
  10. Ignatova G. et al. Clinical efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in patients with chronic airway disease. *European Respiratory Journal* Sep 2014, 44 (Suppl 58). [http://erj.ersjournals.com.proxy1.athensams.net/content/44/Suppl\\_58/P592](http://erj.ersjournals.com.proxy1.athensams.net/content/44/Suppl_58/P592)
  11. Figueira-Gonçalves, et al. Impacto de la vacunación neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente en las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave *Rev Esp Quimioter*. 2017 Aug;30(4):269-275
  12. Fenoll A. et al. eP149. Presented at the 24th ECCMID. Barcelona, Spain. 10-13 May 2014. Disponible en: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=35564](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=35564)
  13. Menéndez R et al. The burden of PCV13 serotypes in hospitalized pneumococcal pneumonia in Spain using a novel urinary antigen detection test. *CAPA study*. *Vaccine*. 2017 Sep 18;35(39):5264-5270.
  14. Moore MR et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015 Mar;15(3):301-9.
  15. Waight PA et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):535-43
  16. Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/>
  17. Rivero-Calle I. et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 7;16(1):645.
  18. Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro Pablo, Navarro-Artieda R and Aguilar Lorenzo. Retrospective epidemiological study for the characterization of community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infectious Diseases* 2012;12:283.
  19. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, Gil de Miguel A. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine* 2011;29(3): 412-416.
  20. Boletín Epidemiológico de Galicia. BEG 2015; vol. XXVII, nº 3
  21. Thorrington D. et al. Abstract ISPPD 0692. Poster 003. Presented at the 10th ISPPD. 26th-30th June, 2016. Glasgow, Scotland. <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/poster-isppd2016/original/ISPPD-0692.pdf>.
  22. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, Miller E. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012 Jul;65(1):17-24
  23. Pelton SI, et al. Rethinking Risk for Pneumococcal Disease in Adults: The Role of Risk Stacking. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Mar 20;2(1):ofv020.
  24. Shea KM, et al. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014 May 27;1(1):ofu024.
  25. Krone CL, van de Groep K, Trzciński K, Sanders EA, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions *Lancet Respir Med*. 2014 Feb;2(2):141-53.
  26. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1066-1078
  27. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med*. 1999; 3:563-73
  28. Gil Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil de Miguel Á. Risk of Hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Feb 22:0. [Epub ahead of print]
  29. Jiménez-García R. et al. Coverage and predictors of vaccination against 2012/13 seasonal influenza in Madrid, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Feb 1; 10(2): 449–455.
  30. González-Romo. *et al*. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de

- edad y patología de base. Actualización 2017. Rev Esp Quimioter 2017; 30(2): 142-168.
31. American Diabetes Association. Diabetes Care 2015;38(Suppl.1):S1-S94
  32. Miravittles M, et al. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol. 2017;53(Supl 1):1
  33. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
  34. Tomczyk S et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2014, Vol. 63, No. 37, 822-825
  35. Australian Government. Department of Health. The Pharmaceuticals Benefit Scheme. Public Summary Document – July 2016 PBAC Meeting. Pneumococcal conjugate vaccine <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/pneumococcal-vaccine-psd-july-2016.pdf>
  36. <http://static.diavgeia.gov.gr/doc/45%CE%A8%CE%A8%CE%98-2%CE%98%CE%9C>
  37. Lineamientos técnicos y manual del vacunador. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos\\_neumo\\_adultos\\_WEB.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf)
  38. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf)
  39. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Avril 2017. MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. [http://social-san-te.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccination\\_2017.pdf](http://social-san-te.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccination_2017.pdf)
  40. Direção Geral de Saúde. Vacina contra a doença pneumocócica (Prevenar 13®). May 2015. [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwj78u6GuvvSAhWDtBQKHcfoB-ZwQFgg0MAM&url=https%3A%2F%2Fwww.dgs.pt%2Fa-direccao-geral-da-saude%2Fcomunicados-e-despachos-do-director-geral%2Fvacinacao-contr-a-doenca-pneumococica-prevenar-13-pn13-pdf.aspx&usq=AFQjCNGq8rRhB5bbi\\_GZPu\\_ewf985uKNbQ&cad=rja](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwj78u6GuvvSAhWDtBQKHcfoB-ZwQFgg0MAM&url=https%3A%2F%2Fwww.dgs.pt%2Fa-direccao-geral-da-saude%2Fcomunicados-e-despachos-do-director-geral%2Fvacinacao-contr-a-doenca-pneumococica-prevenar-13-pn13-pdf.aspx&usq=AFQjCNGq8rRhB5bbi_GZPu_ewf985uKNbQ&cad=rja)
  41. Calendario de Vacunación para Adultos. Comunidad de Madrid. Abril 2016. [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DCalendario+de+Vacunaci%C3%B3n+Adultos+2016.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352906106089&ssbinary=true)
  42. Instrucción del 28 de Octubre de 2016 de la Dirección General de Salud Pública sobre el Programa De Vacunación frente al neumococo de la Junta de Castilla y León. [www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/programa-vacunacion-frente-neumococo.ficheros/750384-Instrucci%C3%B3n%20Neumococo%202016.pdf](http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/programa-vacunacion-frente-neumococo.ficheros/750384-Instrucci%C3%B3n%20Neumococo%202016.pdf)
  43. VACUNACIÓN FRENTE A ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA EN LA RIOJA, Marzo 2017. [https://www.riojasalud.es/f/rs/docs/INFORMACION\\_NEUMOC%C3%93CICA\\_65A%C3%91OS\\_MARZO\\_2017.pdf](https://www.riojasalud.es/f/rs/docs/INFORMACION_NEUMOC%C3%93CICA_65A%C3%91OS_MARZO_2017.pdf)
  44. Calendario de Vacinación de adultos. Junio 2017. [http://www.sergas.es/Saude-publi-ca/Documents/4504/NOTA%20INFORMATIVA%20DEF%20CALEND\\_VACINACION\\_ADULTOS\\_GALEGO.pdf](http://www.sergas.es/Saude-publi-ca/Documents/4504/NOTA%20INFORMATIVA%20DEF%20CALEND_VACINACION_ADULTOS_GALEGO.pdf)
  45. Actualizaciones en el Programa de Vacunaciones de Asturias para 2017. [https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS\\_Salud%20Publica/As\\_Vigilancia/CIRCULARES/2017/Circular%20DGSP%202017\\_02\\_Actualizacion%20programa%20de%20vacunaciones%202017.pdf](https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/CIRCULARES/2017/Circular%20DGSP%202017_02_Actualizacion%20programa%20de%20vacunaciones%202017.pdf)
  46. Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Newall AT. A review of economic evaluations of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (VNC13) in adults and the elderly. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(4):818-25.
  47. Lorente Antoñanzas R, Varona Malumbres JL, Antoñanzas Villar F, Rejas Gutiérrez J. La vacunación anti-neumocócica con la vacuna conjugada 13-valente en población en España inmunocompetente de 65 años: análisis del impacto presupuestario aplicando un modelo de transmisión dinámica. Rev Esp Salud Pública. 2016 Jan 18;90:e1-e12.
  48. Pradas, R., Gil de Miguel, A., Alvaro, A., Gil-Prieto, R., Lorente, R., Mendez, C., ... Antonanzas, F. (2013). Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination programme in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. *BMC Infect Dis*, 13, 175. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-13-175>
  49. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J et al. Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5. Value in Health. 2012;15(6):828-834. Available from, DOI: 10.1016/j.jval.2012.06.011
  50. Rivero-Calle, I., Pardo-Seco, J., Aldaz, P., Vargas, D. A., Mascarós, E., Redondo, E., ... Martín-Torres, F. (2016). Incidence and risk factor preva-

- lence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 645. <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1974-4>
51. Sicras-Mainar, A., Ibáñez-Nolla, J., Cifuentes, I., Guijarro, P., Navarro-Artieda, R., & Aguilar, L. (2012). Retrospective epidemiological study for the characterization of community- acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infectious Diseases*, 12(1), 283. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-12-283>
52. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo. Boletín Oficial del estado de 24 de mayo de 2010. Num. 126. Sec. 1 pp. 450-70 (Acceso: Mayo de 2017).



## CASO CLÍNICO

### Avances en el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica Advances in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis

*Autores: Peña Durán A*

*Servicio de Alergología. Hospital Nuestra Señora del Perpetuo Socorro. Albacete.*

#### Resumen:

Los objetivos del tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) son la reducción de la inflamación pulmonar, el control del asma, el tratamiento del estadio agudo de ABPA, prevenir las exacerbaciones, evitar la aparición o progresión a la bronquiectasia y la aspergilosis pulmonar crónica. El tratamiento utilizado hasta la actualidad han sido corticoides a largo plazo, azoles y LABA/CI. En pacientes graves sin respuesta al tratamiento con corticoides orales y antifúngico recientemente se han utilizado otros tratamientos como omalizumab y antiIL5 (mepolizumab).

**Palabras clave:** Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA); Corticoides; Itraconazol; Omalizumab; Mepolizumab.

#### Resume:

The objectives of the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) are to reduce pulmonary inflammation, control asthma, treat acute ABPA stage, prevent exacerbations, prevent the onset or progression to bronchiectasis and chronic pulmonary aspergillosis. The treatment used to date has been long-term corticosteroids, azoles and LABA / CI. In severe patients unresponsive to treatment with oral and antifungal corticosteroids, other treatments such as Omalizumab and antiIL5 (mepolizumab) have recently been used.

**Keywords:** Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA); Corticoids; Itraconazole; Omalizumab; Mepolizumab.

#### Introducción:

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción de hipersensibilidad a *Aspergillus fumigatus*. Su fisiopatología consta de una respuesta inmune innata y adaptativa mediada por TH2 en huéspedes susceptibles que producen IL-4 e IL-5, las cuales conducen a la diferenciación de los plasmocitos secretores de IgE que atraen y activan los eosinófilos.

Los objetivos del tratamiento son la reducción de la inflamación pulmonar, el control del asma, el tratamiento del estadio agudo de ABPA, prevenir las exacerbaciones, evitar la aparición o progresión a la bronquiectasia y la aspergilosis pulmonar crónica<sup>2</sup>.

El tratamiento primario consta de corticoides orales de forma prolongada. La terapia anti-IgE como la terapia anti-IL-5 pueden ser beneficiosas. El omalizumab tiene efectos ahorradores de corticoides y disminuye las exacerbaciones<sup>1</sup> y está restringido a los casos graves sin respuesta al tratamiento con prednisona más antifúngico (itraconazol, voriconazol o isavuconazol).

#### Observación clínica:

Paciente mujer de 61 años con antecedentes de rinoconjuntivitis alérgica de carácter perenne y asma bronquial por sensibilización a *Aspergillus*, diagnosticada de ABPA serológica en el año 1994, con revisiones posteriores por Neumología con buen control de los síntomas. Acudió a revisión de Alergología en 2013 porque presentaba a diario tos irritativa, opresión torácica y disnea

en reposo con sibilancias audibles, sin despertares nocturnos, clínica que se exacerbaba tras realizar esfuerzo físico y con infecciones respiratorias. Realizó tratamiento con asociación de beta 2 agonistas de larga duración con corticoide inhalado (LABA/CI) y beta 2 agonista de corta duración (SABA) de rescate, presentando mejoría de la sintomatología.

Se realizaron pruebas cutáneas en *prick* con batería de neuroalérgenos habituales (pólenes, ácaros del polvo, derivados de animales y hongos) con resultado positivo para hongos (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Alternaria*), gato, perro, débil para mezcla de gramíneas, olea, plátano, ciprés, artemisa, amaranto, *Chenopodium*, *salsola*, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*.

Presentó una espirometría basal con estos valores FVC 3020 (113%), FEV<sub>1</sub> 2100 (93%), FEV<sub>1</sub>/FVC 69%, con leve obstrucción de la vía aérea periférica.

Se solicitó analítica en la que destaca 520 eosinófilos/mm<sup>3</sup> y precipitinas frente a *Aspergillus* negativas.

En cuanto a la determinación de IgE específica frente a neuroalérgenos su resultado fue de 4,96 kU/l asp f 2, 5,48 kU/l asp f 6, con resultado negativo frente a epitelio de gato y pólenes de olivo, *salsola*, gramíneas y ácaros del polvo.

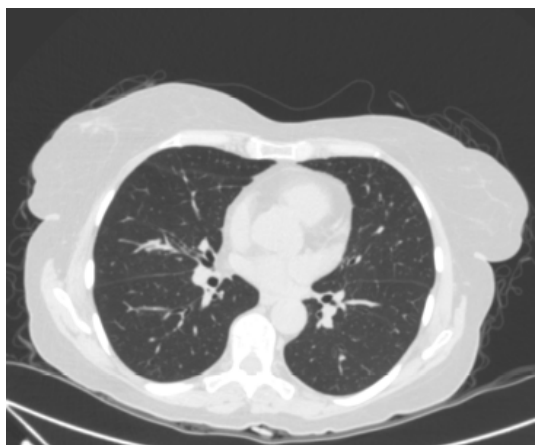
En una revisión posterior en 2013 en el servicio de Alergología, presentó una crisis de broncoespasmo por exposición a irritantes (pinturas en su domicilio), que precisó corticoides orales durante una semana y aumento

de LABA/CI, posteriormente bien controlado.

Acudió a revisión de Neumología en 2014 con clínica de tos, disnea y sibilancias y expectoración mucopurulenta, por lo que inició azitromicina (AZT) y aumentó dosis de broncodilatadores sin presentar mejoría clínica. Presentaba disminución de murmullo vesicular generalizado a la auscultación. Se realizaron pruebas complementarias, entre ellas una analítica con los parámetros bioquímicos y de coagulación dentro de la normalidad, en la que destacó una intensa eosinofilia (1530 eosinófilos, 12.1%) y una IgE total de 761.



**Figura 1.** Radiografía de tórax: pérdida de volumen en lóbulo inferior derecho con desplazamiento traqueal ipsilateral sugestiva de atelectasia



**Figura 2.** TAC: Tractos fibrocatriciales apicales bilaterales, ocupación del bronquio segmentario del lóbulo medio (LM) por tapón mucoso con dilataciones bronquiales secundarias y atelectasia lobar en LM, que están en el contexto de una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Patrón de nódulos en árbol en brote

Se decidió ingresar a la paciente y se realizó una fibrobroncoscopia en la que se observó una estenosis de tronco bronquial intermediario por molde mucoso purulento. En la microbiología del broncoaspirado se realizó cultivo de hongos donde se aisló *Aspergillus sp.* La muestra de anatomía patológica fue negativa para células tumorales malignas con signos de inflamación aguda.

Durante el ingreso se instauró tratamiento corticoide a altas dosis y se inició fisioterapia respiratoria.

La paciente cumple criterios de ABPA (asma bronquial, tapones-moldes mucosos, TAC con bronquiecta-

sias, IgE específica frente a *Aspergillus*, aislamiento de *Aspergillus*), por lo que se inició tratamiento corticoideo con prednisona 30 mg en pauta descendente e itraconazol durante 5 meses, siendo retirado ante mejoría clínica y radiológica. No se consideró, dado el buen estado y la ausencia de expectoración, la realización de fibrobroncoscopia para confirmación microbiológica. Durante este período ha presentado diversos episodios de agudización asmática que han requerido aumento de las dosis de los broncodilatadores y, en ocasiones, corticoides vía oral, y se han podido controlar de forma ambulatoria.

## Discusión:

El diagnóstico clínico de ABPA consta de episodios recurrentes de sibilancias, opacidades pulmonares transitorias y bronquiectasias. Los pacientes también pueden manifestar fiebre, malestar, fatiga, pérdida de peso, hemoptisis, expectoración de tapones de moco pardusco, aunque este último síntoma sólo se observa en el 31-69% de los pacientes. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos, cuando se desarrolla sobre asma bronquial. El desarrollo de ABPA se asocia con deterioro de la función pulmonar, mayores tasas de colonización microbiana, neumotórax, hemoptisis y mal estado nutricional<sup>2</sup>.

Nuestro caso trata de una paciente diagnosticada de ABPA serológica que fue tratada con corticoides en pauta descendente e itraconazol con mejoría clínica y radiológica tras tratamiento, con buena evolución posterior. No ha presentado de nuevo exacerbaciones.

En caso de que los pacientes no mejoren con este tratamiento también se puede proponer tratamiento con omalizumab e, incluso, con mepolizumab y otros antifúngicos que se pueden utilizar son otros azoles como el isovuconazol.

Se ha encontrado en la literatura un caso de una paciente de 58 años con tratamiento para ABPA refractario severo tratado con éxito con tratamiento combinado de omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE) y mepolizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IL-5). Los síntomas comenzaron con congestión nasal intermitente, persistente, tos, sibilancias y disnea con esfuerzo. Fue tratada empíricamente con tuberculostáticos sin mejoría y recibió inhaladores y corticosteroides sistémicos (SCS) con mejora. En 2004 se diagnosticó asma y comenzó con corticosteroides inhalados (SCI) y albuterol con beneficio sintomático. En 2013, tuvo un deterioro clínico significativo y fue hospitalizada por insuficiencia respiratoria hipoxémica. En el TAC presentó bronquiectasias, fibrosis del lóbulo superior, nódulos dispersos y obstrucción. Fue tratada con antibióticos intravenosos y 2 mg/kg de prednisona diaria, dosis moderada de corticoides inhalados, un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y albuterol.

Durante el año siguiente mantuvo 1 mg/kg de prednisona y persistió clínica de disnea severa, sibilancias y tos. La espirometría mostró una enfermedad pulmonar obstructiva severa. Su nivel de IgE en suero fue de 1730 UI/mL, el recuento absoluto de eosinófilos fue de 1100 células/ $\mu$ L y *Aspergillus fumigatus* IgE fue de 13,0 kIU/L.

Se diagnosticó de ABPA por presentar antecedentes de asma con exacerbaciones recurrentes, evidencia radiográfica de bronquiectasias centrales, concentración de IgE superior a 417 UI/ml e IgE frente a *Aspergillus fumigatus* elevada y recuento total de eosinófilos de más de 500 células/ $\mu$ l. Se continuó con 1 mg/kg de prednisona al día, agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y su ICS se incrementó hasta duplicar la dosis máxima convencional.

Varios intentos de disminuir la prednisona condujeron a la exacerbación de los síntomas. En 2015 comenzó el tratamiento con omalizumab 300 mg cada 2 semanas. En su tercera inyección presentó disnea e hipoxemia en reposo con una saturación de oxígeno del 82%. Fue hospitalizada, comenzó con oxigenoterapia y rehabilitación física y pulmonar. Se aumentó a 375 mg de omalizumab cada 2 semanas y el voriconazol se interrumpió porque no presentó mejoría. Después de 5 meses de dosis máxima de omalizumab, redujo la prednisona a 20 mg diarios. No tenía sibilancias y el uso de albuterol había disminuido notablemente. Los intentos de disminuir la prednisona por debajo de 20 mg diarios provocaron recurrencia de sibilancias y disnea.

En 2016, se añadió al tratamiento mepolizumab 100 mg cada 4 semanas manteniendo omalizumab. Tres meses después disminuyó con éxito el uso de SCS. Disminuyó progresivamente la disnea e interrumpió la oxigenoterapia. El recuento de eosinófilos se volvió indetectable y la IgE sérica total disminuyó a 298 UI/ml. Su espirometría presentaba los mismos valores.

La terapia con dosis máximas de omalizumab estabilizó su declinación clínica, pero no pudo controlar completamente sus síntomas ni permitir una disminución completa de los corticoides. La adición de mepolizumab a omalizumab a altas dosis condujo a una mejora clínica<sup>1</sup>. La mejoría del paciente ante la combinación de omalizumab y mepolizumab puede ser por efecto sinérgico o aditivo.

En otros estudios, otros pacientes han recibido tratamiento con omalizumab y presentaron mejoría del FeNO, de la clínica y reducción de la tasa de exacerbación, del uso de corticoides y de la IgE sérica, mientras que la función pulmonar no mejoró significativamente después del tratamiento. Omalizumab puede ser una terapia alternativa para pacientes con ABPA. Sin embargo, ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo son necesarios para establecer la eficacia y seguridad de esta

nueva intervención terapéutica para ABPA<sup>3</sup>.

También se han realizado estudios en pacientes con fibrosis quística (FQ) y aspergilosis broncopulmonar alérgica, donde omalizumab puede ser una terapia alternativa en pacientes que no responden a los corticoides sistémicos o que tienen efectos adversos graves<sup>4</sup>.

Se ha encontrado el primer caso en la literatura de un paciente con aspergilosis broncopulmonar alérgica que se ha tratado con isavuconazol, con mejoría clínica y del cociente FEV<sub>1</sub>/CVF normalizado por primera vez 7 años después de su diagnóstico. Este caso sugiere que isavuconazol es más eficaz que el voriconazol. Además, isavuconazol tiene un efecto ahorrador de corticoesteroides para el paciente, reduciendo así el riesgo de efectos adversos a corto y largo plazo<sup>5</sup>.

### Bibliografía:

1. Altman MC, Lenington J, Bronson S, Ayars AG. J Allergy Clin Immunol Pract. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. 2017 Mar 6. pii: S2213-2198(17)30022-3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.013.
2. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Expert Rev Respir Med. 2016 Dec;10(12):1317-1334. Epub 2016 Nov 7.
3. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. Respir Med. 2017 Jan;122:33-42. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.019. Epub 2016 Nov 26. Review.
4. Emiralioglu N, Dogru D, Tugcu GD, Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U. Omalizumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. Ann Pharmacother. 2016 Mar;50(3):188-93. doi: 10.1177/1060028015624204. Epub 2015 Dec 23.
5. Jacobs SE, Saez-Lacy D, Wynkoop W, Walsh TJ. Open Forum Infect Dis. Successful Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Isavuconazol: Case Report and Review of the Literature. 2017 May 5;4(2):ofx040. doi: 10.1093/ofid/ofx040.



## CASO CLÍNICO

### Neumonía lipoidea: una manera diferente de llegar al diagnóstico

#### Lipoid pneumonia: a different way to get to the diagnosis

*Autores: Herrero B<sup>1</sup>, Ordóñez I<sup>1</sup>, Lázaro J<sup>1</sup>, Bujalance C<sup>1</sup>, Mata P, Gil J<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

<sup>2</sup> Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

#### Resumen:

La neumonía lipoidea exógena es secundaria a la aspiración o inhalación de material oleoso y afecta principalmente a pacientes con predisposición a fenómenos aspirativos. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de la presencia de macrófagos cargados de material lipídico en la muestra analizada. Se presenta un caso de un paciente diagnosticado de neumonía lipoidea mediante el estudio de citología en líquido pleural.

**Palabras clave:** Neumonía lipoidea; Derrame pleural.

#### Resume:

Exogenous lipid pneumonia occurs secondary to aspiration or inhalation of oil material and primarily affects patients with predisposition for aspirated phenomena. The definitive diagnosis requires the demonstration of lipid-laden macrophages in analyzed sample. We report a case of chronic exogenous lipid pneumonia in which demonstration of casual agent was obtained by cytological analysis of pleural fluid.

**Keywords:** Lipoid pneumonia; Pleural fluid.

#### Introducción:

La neumonía lipoidea exógena fue descrita por primera vez en 1925 por Laughlen. Ocurre por aspiración o inhalación de material oleoso y afecta principalmente a pacientes con predisposición a fenómenos aspirativos<sup>3</sup>. El diagnóstico es complicado debido a la dificultad para conocer la historia de exposición en ausencia de una anamnesis dirigida. Además, los síntomas pueden estar ausentes o ser inespecíficos, los hallazgos radiológicos son variables y los cambios citológicos causados por la grasa pueden confundirse con un proceso neoplásico. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de macrófagos cargados de material lipídico en la muestra analizada. Presentamos un caso de neumonía lipoidea exógena crónica en la que se obtuvo la demostración del agente causal mediante análisis citológico del líquido pleural.

#### Descripción del caso:

Varón de 63 años, ex fumador, con un consumo acumulado de 42 años/paquete que consulta por dolor pleurítico derecho y disnea. Presenta nefrectomía izquierda por tuberculosis renal a la edad de 48 años. Al ingreso se encontraba afebril y en la auscultación pulmonar destacaba la disminución del murmullo vesicular junto con la presencia de crepitantes en el lóbulo inferior derecho. En la analítica presentaba una velocidad de sedimentación glomerular de 91 mm/h y un dímero D de 1.92  $\mu\text{g/mL}$ , siendo el resto de parámetros normales.

En la gasometría arterial con  $\text{FiO}_2$  del 21% mostraba un pH 7.40,  $\text{pCO}_2$  33mmHg y  $\text{pO}_2$  75 mmHg. En la radiografía de tórax se objetivaba un aumento de densidad en lóbulo inferior derecho con atelectasias subsegmentarias y derrame pleural ipsilateral. En la toracocentesis derecha realizada, se extrajo un líquido serohemático con pH 7.39, proteínas totales 4.44 g/dL, LDH 412 U/L y predominio mononuclear. Tanto los estudios microbiológicos como citológicos del líquido pleural resultaron negativos. Un angioTAC descartó la presencia de tromboembolismo pulmonar. A pesar de obtener antigenuria para *Legionella* y neumococo y hemocultivos negativos, el paciente recibió tratamiento con levofloxacino y, tras una semana de tratamiento antibiótico, el cuadro clínico persistía en el tiempo y un control radiológico mostró progresión del derrame pleural. En ese momento, y ante la mala evolución clínica y radiológica, se reinterrogó al paciente, refiriendo el uso diario de un inhalador "Vicks Vaporub", que contiene aceite de lavanda. Este antecedente de exposición, hizo que nos planteáramos el diagnóstico de neumonía lipoidea exógena crónica y ante la negativa por parte del paciente para someterse a la realización de una broncofibroscopia, solicitamos una revisión de la citología de la muestra líquido pleural extraída al ingreso. Las muestras mostraron la presencia de células vacuoladas junto con células mesenquimales (Figura 1) y en el estudio inmunohistoquímico se demostraba la naturaleza histiocítica de las células vacuoladas con positividad para CD68 (Figura 2).



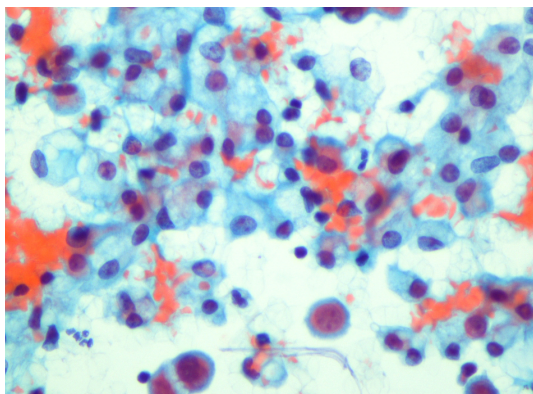


Figura 1. Células vacuoladas en estudio citológico de líquido pleural

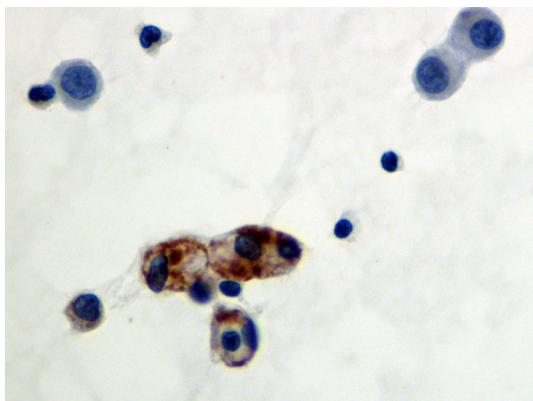


Figura 2. Positividad para CD68 en estudio inmunohistoquímico del líquido pleural

## Discusión:

Tras realizar una revisión sistemática de la literatura, las publicaciones que hacen referencia a la neumonía lipoidea son escasas<sup>1,4</sup>. Se puede presentar en dos formas, exógena y endógena y, a su vez, en la forma exógena distinguimos una forma aguda y otra crónica. La forma crónica resulta de la inhalación repetida de material graso como en el caso que se presenta. Las causas más comunes de la neumonía lipoidea exógena son las aspiraciones de aceite mineral, vegetal o animal, el uso de vaselina nasal y la aspiración de material oleoso en pacientes con deterioro del nivel de conciencia. La tos y la disnea son los síntomas más frecuentes, aunque a veces pueden estar ausentes. Los casos graves pueden progresar a insuficiencia respiratoria crónica. La afectación radiológica suele ser unilateral y predominantemente en lóbulos inferiores, principalmente en el lado derecho, y los patrones radiológicos más frecuentes son los infiltrados alveolares, intersticiales o pseudonodulares. El TAC puede mostrar consolidaciones alveolares u opacidades en vidrio deslustrado con adelgazamiento del septo interlobular, sin embargo, la densidad grasa no siempre es evidente por la presencia de exudados inflamatorios<sup>2</sup>. La presencia de derrame pleural no es infrecuente<sup>2,5</sup>. En el caso que presentamos, la causa que llevó al paciente a consultar fue, aparentemente, la afectación

pleural. El diagnóstico definitivo se obtiene, generalmente, por la presencia de macrófagos cargados de lípidos en el esputo, lavado broncoalveolar (BAL) o tejido pulmonar obtenido mediante biopsia transbronquial, percutánea o quirúrgica<sup>4</sup>. Hasta donde sabemos, la confirmación diagnóstica por análisis citológico del líquido pleural no ha sido referida previamente. El mecanismo por el cual llegan los macrófagos vacuolados a cavidad pleural se desconoce, dado que se trata del primer caso documentado donde se obtiene el diagnóstico a través de la citología del líquido pleural. Una hipótesis podría ser que alcanzasen cavidad pleural desde los vasos linfáticos por un mecanismo de difusión. Como ocurrió en nuestro paciente, el cese de exposición al agente causal se sigue de la desaparición de los síntomas y la resolución radiológica de los infiltrados en la mayoría de las formas crónicas. La utilidad del BAL terapéutico y los corticoesteroides no está probada, aunque su uso se recomienda en caso de aspiración masiva. El tratamiento quirúrgico puede ser necesario en algunos casos.

## Bibliografía:

1. Gondouin A, Manzoni Ph, Ranfaing E, et al. Exogenous lipid pneumonia: a retrospective multicentre study of 44 cases in France. *Eur Respir J*, 1996; 9: 1463-1469.
2. Shira E, Baron MD, Linda B, et al. Radiological and clinical findings in acute and chronic exogenous lipid pneumonia. *J Thorac Imaging* 2003; 18: 217-224.
3. S. Romero Candeira, C. Martín Serrano, M. Palau Benavent, et al. Neumonía lipoidea aspirativa. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 28-30
4. Ashley Simmons, Emran Rouf, Jeff Whittle. Not your typical pneumonia: a case of exogenous lipid pneumonia. *J Gen Intern Med* 2007; 22(11): 1613-1616.
5. J Kenneth Lipinski, Gordon L. Weisbrod, Douglas E. Sanders. Exogenous Lipoid Pneumonitis: Pulmonary patterns. *AJR* 1981; 136: 931-934.
6. Cherrez Ojeda I, Calderon JC, Guevara J, Cabrera D, Calero E, Cherrez A. Exogenous lipid pneumonia related to long-term use of Vicks vaporub by an adult patient: a case report. *BMC Ear, nose and throat disorders* 2016; 16: 11.
7. Rea G, Perna F, Calibrese G, Molino A, Valente T, Varella A. Exogenous lipid pneumonia (ELP): when radiologist makes the difference. *Translational Medicine* 2016; 14(10): 64-68.
8. García R, Rodríguez R, Barrios D, Ayala A, García MI, Gorospe L. Exogenous lipid pneumonia in laryngectomy patients: radiological findings. *Arch bronconeumol* 2015; 51(7): 36-9.



## Normas de publicación

El trabajo debe tener una carta de presentación dirigida al Comité Editorial en la que se hable de la aportación que supone. Debe constar el nombre de los autores en orden, con su lugar de origen, y el autor para la correspondencia, con su email y datos para localización. Constará en esta carta la cesión del *Copyright* y la declaración de posibles conflictos de interés.

Se enviará como documento adjunto a [revistasocampar@gmail.com](mailto:revistasocampar@gmail.com), especificando en el asunto el tipo de trabajo del que se trata (editorial, revisión, original, caso clínico...).

- *Editorial*. Será un comentario crítico que realiza un experto sobre un trabajo original que se publica en el mismo número de la revista o por encargo sobre un tema de actualidad. La extensión máxima será de cuatro páginas DIN A4 en letra *Times New Roman*, cuerpo 12 y a doble espacio. El contenido del artículo puede estar apoyado en un máximo de 10 citas bibliográficas.
- *Originales*. Hacen referencia a trabajos de investigación clínica o experimental en patología respiratoria. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudios de casos y controles, estudio de cohortes y ensayos controlados. La extensión máxima recomendada es de doce páginas DIN A4 y se aceptarán hasta 6 figuras y 6 tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis. Debe constar de resúmenes en español e inglés, palabras claves en español e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión y bibliografía.
- *Artículos de revisión*. Pretenderán hacer una revisión de un tema. En ocasiones, y según las circunstancias, podrán ser encargados. No deberán tener, por regla general, una extensión mayor de quince páginas DIN A4. El número de firmantes no será superior a seis. Debe constar de resúmenes en español e inglés, palabras claves en español e inglés, introducción, desarrollo, conclusión y bibliografía.
- *Cartas al director*. Se permitirá el comentario u objeciones relativas a artículos publicados en la revista y las observaciones concretas que permitan resumirse en forma de carta. La extensión máxima será de dos páginas DIN A4, un máximo de 5 citas bibliográficas y una figura o una tabla. El número de firmantes no podrá ser superior a seis, aunque se recomiendan tres.

- *Casos clínicos*. Describirán uno o más casos de interés excepcional y que aporten nuevos datos al conocimiento diagnóstico o terapéutico de una patología concreta. Se estructurarán como sigue: título en castellano y en inglés, resumen y *abstract* no estructurado, palabras clave y *keywords* (de tres a seis), introducción, observación clínica, discusión y bibliografía. La extensión aconsejable del texto será de cuatro páginas DIN A4. Se admitirá hasta un máximo de dos figuras y/o tablas. No deberán sobrepasarse las 10 citas bibliográficas. Se permitirá hasta 6 firmantes.
- *Imagen especial*. Entre 1 y 4 imágenes o tablas de especial relevancia y especial contenido didáctico. Deberá contener un párrafo explicativo y una mínima bibliografía (máximo 5). El número de firmantes será de hasta 6, aunque se recomiendan 3. La extensión máxima será de dos páginas DIN A4.
- *Artículos especiales, misceláneas, noticias, etc.* Serán siempre por encargo y se adaptarán a las normas dadas en el mismo encargo por el comité editorial.

Se utilizará letra *Times New Roman*, cuerpo 12 y a doble espacio.

En la medida de lo posible, las figuras (excepto fotos), los gráficos y las tablas serán en escala de grises y, en caso de incluir algún color, será en tonos rojos y/o azules.

La bibliografía deberá contener únicamente las citas más pertinentes, presentadas por orden de aparición en el texto y numeradas consecutivamente. Cuando se mencionan autores en el texto se incluirán los nombres, si son uno o dos. Cuando sean más, se citará tan sólo al primero, seguido de la expresión *et al.* y, en ambos casos, el número de la cita correspondiente. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse entre las citas, con el nombre de la revista, seguido por "en prensa" entre paréntesis. Las citas bibliográficas deberán estar correctamente redactadas y se comprobarán siempre con su publicación original. Los nombres de las revistas deberán abreviarse de acuerdo con el estilo utilizado en el *Index Medicus* y para la confección detallada de las citas se seguirán estrictamente las normas de Vancouver (disponibles en <http://www.icmje.org>).

El Comité Editorial se reservará el derecho para publicar o no publicar aquello que considere.

La recepción de un trabajo por la revista no implica su publicación. El autor será informado del proceso de evaluación. La presentación de un trabajo a la revista supone el permiso para la publicación y difusión por parte de ésta del autor. El autor debe manifestar que su trabajo respeta los derechos de autor de terceros.



# SOCAMPAR

Sociedad Castellano-Manchega de  
Patología Respiratoria

<http://www.socampar.com>



Revista SOCAMPAR

Patología del tórax

<http://www.revista-socampar.com>