



Revista SOCAMPAR

Patología del tórax

Volumen 3

Número 2

Julio 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 salud no tiene precio?** 36
Is our health priceless?
Hoyos Vázquez M

ORIGINAL

- Estudio farmacoeconómico del tratamiento antitabáquico en un entorno clínico en Albacete** 38
Pharmacoeconomic study of antitabatic treatment in a clinical setting in Albacete
Godoy Mayoral R, Callejas González FJ, Martínez García AJ, Cruz Ruiz J, García Castillo S, Genovés Crespo M, Tárraga López PJ, Tornero Molina AI

REVISIÓN

- Adenocarcinoma pulmonar: revisión de la actual clasificación histológica** 43
Pulmonary adenocarcinoma: revisión of the current histological classification
Herrero González B, Ordóñez Dios IM, Lázaro Polo FJ, Bujalance Cabrera C, Mata Calderón P, Sanz Martínez J

CASOS CLÍNICOS

- Síndrome de Cushing: una causa infrecuente de hiperglucemia** 47
Paraneoplastic Cushing's syndrome: an infrequent cause of hiperglycemia
Matesanz López C, Río Ramírez MT, Canal casado E, Mena Melgar CF, García Prieto F, Juretschke Moragues MA
- Aspergilosis pulmonar crónica cavitada: a propósito de un caso** 50
Chronic cavitary pulmonary aspergilosis (CCPA): a case report
Gómez Carranza A, Ordóñez Dios IM, Herrero González B, Bujalance Cabrera C, Mata Calderón P, Lázaro Polo FJ



EDITORIAL

¿La salud no tiene precio?

Is our health priceless?

Autora: María Hoyos Vázquez

3 de noviembre de 2008. Apenas llevaba dos años y medio trabajando en el sector sanitario cuando tuve la oportunidad de dar una clase de Economía de la salud a profesionales sanitarios en el Programa Formativo para Directivos de Organizaciones Sanitarias (PDIS) que se impartía en el Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha, en Talavera de la Reina.

“La salud no tiene precio”, decía una de mis diapositivas. Les explicaba que el abordaje de la economía en el sector sanitario durante los años 70 y 80 había originado la aparición de dos corrientes: la primera defendía que la salud constituye un bien absoluto y, por tanto, no resulta ético analizar cuántos recursos se pueden sacrificar en su obtención y mantenimiento, esto es, “la salud no tiene precio”; una segunda línea de pensamiento (que con el paso del tiempo se ha ido haciendo mayoritaria), definía la salud como un bien superior, que los poderes públicos deben tutelar y promover, pero sin dejar de justificar los recursos empleados en sus actividades, frente a otras asignaciones alternativas dedicadas al cumplimiento de otros objetivos sociales igualmente deseables y legítimos (como educación, justicia, seguridad o cultura).

Les definía la economía como “la ciencia de la elección en condiciones de escasez”, que nos ayuda a tomar decisiones de asignación de recursos, siendo el concepto económico de coste el de un “sacrificio”, es decir, el “coste de oportunidad” de destinar los recursos (limitados) a otro fin.

Les contaba que el creciente interés por la economía en el ámbito sanitario iniciado en esas décadas se debía principalmente a tres motivos: las crisis económicas cíclicas, el aumento relativo del gasto sanitario expresado en términos porcentuales del PIB, amenazando con agotar los fondos dedicados a otros objetivos sociales, y la evidencia de que a mayor gasto sanitario no se corresponde de forma inequívoca un mayor nivel de salud o una mejor calidad de vida relacionada con ella.

De hecho, veíamos que la salud es un resultado multifactorial en el que intervienen múltiples factores: nivel de renta, cultura, condicionantes genéticos, riesgos medioambientales, conductas (como ingesta de alcohol o consumo de tabaco) y estados de riesgo (obesidad, hipertensión, diabetes, desnutrición), siendo por tanto los servicios sanitarios solo uno de los factores de “producción” de salud (gráfica de Dever).

Veíamos una gráfica que mostraba que España había visto multiplicar por 5,6 su bajo porcentaje inicial de

gasto sanitario. del 1,5% del PIB en 1960 al 8,4% en 2006, todavía por debajo de la media de los países de la OCDE. Sin embargo, nuestro gasto farmacéutico ese mismo año suponía el 21,7% del total del gasto sanitario, superando la media de la OCDE (17,6%). Otra diapositiva mostraba el crecimiento del % de gasto del SESCAM respecto al PIB de Castilla-La Mancha, habiéndose duplicado el gasto sanitario per cápita en 8 años, de 675 € por persona a 1.268 € en 2007.

Cuando analizábamos dicho aumento encontrábamos múltiples causas: cambios en la mortalidad y morbilidad, envejecimiento de la población y aumento de la cronicidad, el papel del Estado (servicios sanitarios como bienes tutelares), mayor especialización y consiguiente mejora de sueldos, débiles avances en productividad, los intereses de las industrias farmacéutica y electromédica, las expectativas de la población respecto a la potencia del sistema sanitario, etc.

Finalmente, veíamos que algunos problemas comunes a los sistemas sanitarios de los países desarrollados son la falta de información sobre la efectividad y costes de muchos servicios sanitarios, la abundancia de incentivos económicamente perversos, el hecho de que la prevención se predica mucho más que se practica, la necesidad de un desarrollo mucho mayor de la atención primaria, la influencia de la industria farmacéutica y la existencia de grandes diferencias no explicadas en tasas de frecuentación, tasas quirúrgicas, calidad, costes, rendimientos y otros indicadores.

Terminábamos diciendo que todo esto no debía conducirnos a un fatalismo que eluda la posibilidad real de tomar decisiones que conduzcan a una contención del gasto sanitario y que la insistencia en considerar el gasto sanitario como determinado por fuerzas exógenas, como el envejecimiento y el avance tecnológico, no hace sino enmascarar la posibilidad de efectuar elecciones en política sanitaria.

15 de junio de 2018. Diez años después de aquella clase de Introducción a la Economía de la salud, la Revista SOCAMPAR me brinda la oportunidad de escribir esta editorial y lo hace justo después de haber visitado los 23 Centros de Salud que pertenecen a la Gerencia de Atención Integrada de Albacete, donde he tenido la suerte de escuchar a mi Gerente hablando a los profesionales de Atención Primaria acerca de su preocupación por la sostenibilidad del sistema sanitario (“soy un idealista pesimista”) con frases como: “La sanidad es un tesoro

que está en peligro y hay que cuidar”; “tenemos un Sistema Nacional de Salud de los mejores del mundo, que llega a todos los ciudadanos, pero no es gratis, es muy caro”; “todos los profesionales tienen un papel muy importante, son interlocutores de gasto sanitario; “si el sistema quiebra será por el gasto farmacéutico, que es imparable”; “se nos llena la boca hablando de envejecimiento, cronicidad, pluripatología, polimedcados, continuidad asistencial, etc., pero no damos a la atención primaria la importancia que merece, resuelve más del 80% de los casos y potenciarla haría más sostenible el sistema”; “se habla siempre de financiación, de sostenibilidad, de eficacia, pero no se habla casi de prevención, promoción, educación de la salud, estilo de vida”; ¿por qué ir al colegio es obligatorio, cogerse vacaciones laborales también y, sin embargo, llevar hábitos saludables como no fumar, no tener sobrepeso, hacer dieta, hacer deporte, etc. no es obligatorio?

Al escuchar sus reflexiones, veo que nada ha cambiado en diez años. Bueno, algo sí, ¡las cifras han seguido creciendo! En 2016, el gasto sanitario público fue de 66.678 millones de euros, un 6% del PIB. Además, un estudio presentado en enero de 2017 por ESADE y Antares Consulting, predice que España necesitará incrementar su presupuesto sanitario entre 32.000 y 48.000 millones de euros para 2025, superando por tanto los 100.000 millones de euros, con un incremento anual del 8%,

Bibliografía:

1. Peiró, M, Barrubés, J. “Funding the gap. El futuro del sistema sanitario: ¿ será posible financiar el sistema y reducir las desigualdades en salud? ESADE. Antares Consulting. 2017
2. State of Health in the EU. Spain. Country Health Profile 2017. www.oecd-library.org
3. Estadística de Gasto Sanitario Público 2016. www.msssi.gob.es
4. Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España. 2013. www.msc.es

basado en el creciente envejecimiento de la población y la calidad asistencial actual. Para garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario, el estudio hace cuatro recomendaciones: una reflexión colectiva sobre las prioridades del gasto público y del PIB que la sociedad está dispuesta a dedicar a la salud, política fiscal eficaz para destinar los recursos necesarios para financiar el sistema, debate más profundo sobre la cobertura del sistema y mejora de la gestión del coste de los procesos de asistencia sanitaria.

Y mientras, nosotros ¿qué podemos hacer? Los profesionales, intentar hacer las cosas cada día un poco mejor, buscando el beneficio del paciente pero actuando con responsabilidad (se habla cada vez más de los beneficios del “no hacer”: disminuir las intervenciones sanitarias innecesarias, aquellas que no han demostrado eficacia, tienen efectividad escasa o dudosa, no son coste-efectivas o no son prioritarias). Los usuarios, hacer un uso razonable y responsable de los recursos limitados. Los ciudadanos, podríamos ayudar revirtiendo las cifras que, según el último informe de la OCDE, nos sitúan por encima de la media en consumo de tabaco, de alcohol, en índice de obesidad, etc. En definitiva, si todos (políticos, industria, profesionales, usuarios, ciudadanos) ponemos un poco de nuestra parte... ¿cabe la esperanza de que nuestros nietos puedan disfrutar también de una de las mejores sanidades del mundo?

María Hoyos Vázquez

Directora de Gestión y SSGG Gerencia de Atención Integrada de Albacete

5. González López-Valcárcel, Beatriz. “Master en Alta Dirección Sanitaria. Módulo V: Economía de la Salud”. Arthur Andersen. 2000.
6. Rubio Cebrián Santiago. “Apuntes sobre Economía de la Salud”. Departamento de Planificación y Economía de la Salud. Escuela Nacional de Sanidad. 1996.
7. Ortún Rubio Vicente. “La economía en sanidad y medicina: instrumentos y limitaciones”. Ed. La Llar del Libre. EUGE. 2ª Edición. 1992.



ORIGINAL

Estudio farmacoeconómico del tratamiento antitabáquico en un entorno clínico en Albacete

Pharmacoeconomic study of antitabatic treatment in a clinical setting in Albacete

Autores: Godoy Mayoral R¹, Callejas González FJ¹, Martínez García AJ¹, Cruz Ruiz J², García Castillo S¹, Genovés Crespo M³, Tárraga López PJ⁴, Tornero Molina AI¹

¹Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

²FEA Neumología. Hospital General de Almansa. Almansa, Albacete

³Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

⁴Medicina Familiar y Comunitaria. Gerencia de Atención Integrada de Albacete. Albacete

Resumen:

Introducción. El coste del tabaquismo en vidas, sufrimiento y dinero es muy importante. El objetivo de nuestro estudio es realizar una evaluación fármaco-económica de los tratamientos utilizados en un entorno clínico en Albacete.

Material y métodos. 1484 pacientes que acudieron a la Unidad de Tratamiento Especializado en Tabaquismo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete desde el 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2012, realizándose estudio retrospectivo donde se recogieron variables relacionadas con el éxito y fracaso, además de con el uso de los diferentes tratamientos. Se utilizaron la *Chi-cuadrado* y la prueba exacta de *Fisher*. Para variables cuantitativas se utilizó el ANOVA y la V de *Cramer* para la correlación.

Resultados. Los costes por éxito: el psicológico, 583 euros (€); la vareniclina, 1828 €; el bupropion, 1230 € y la TSN, 2038 €. El coste por el paciente que no había fracasado fue de 806 € para la vareniclina, 495 € para el bupropion, 585 € para la TSN y 307 € para la psicológica.

Conclusión. Los tratamientos antitabáquicos son medidas eficientes para el sistema sanitario.

Palabras clave: tratamiento antitabáquico; bupropion; vareniclina; terapia sustitutiva con nicotina.

Abstract:

Introduction. The cost of smoking in lives, suffering and money is very important. The objective of our study is to perform a pharmacoeconomic evaluation of the treatments used in a clinical setting in Albacete.

Material and methods. 1484 patients who attended the Specialized Smoking Treatment Unit of the University Hospital Complex of Albacete from January 1, 2008 to December 31, 2012, conducted a retrospective study where variables related to success and failure were collected. In addition to the use of different treatments. Chi-square and Fisher's exact test were used. For quantitative variables, ANOVA and Cramer's V were used for the correlation.

Results. The costs for success: the psychological, 583 euros (€); the varenicline, € 1828; the bupropion, € 1230; and the TSN, € 2038. The cost for the patient who had not failed was 806 euros for the varenicline, 495 euros for the bupropion, 585 euros for the TSN and 307 euros for the psychological.

Conclusion. Anti-tobacco treatments are efficient measures for the health system.

Keywords: anti-tobacco treatment; bupropion; varenicline; substitution therapy with nicotine.

Introducción:

El tabaco es la primera causa de muerte prematura en los países desarrollados¹. El coste que supone en muertes prematuras, en enfermedades prevenibles y en discapacidad y sufrimiento innecesario es tremendo^{2,3}. Esto conlleva importantes costes económicos. Los costes sanitarios del tabaquismo juegan un papel muy relevante en la carga económica que el fumador impone al resto de la sociedad, pero hay otros costes que el tabaquismo supone⁴.

Para una correcta evaluación económica hay que medir tanto los costes como los resultados.

1. Costes sanitarios directos: se contabilizan los recursos empleados por el sector sanitario tales como medicamentos, personal, asistencias, exploraciones, hospitalización, etc.
2. Costes sanitarios indirectos o futuros: con la atención sanitaria se consigue un aumento de años de vida con mayor o menor calidad. En este tiempo extra se pueden producir consumo de recursos sanitarios (hospitalizaciones por descompensación, pruebas, etc.).
3. Costes directos no sanitarios: cuidados en domicilio, desplazamientos, medicación no financiada, recursos sociales no sanitarios (trabajadores sociales, educadores...).

4. Costes indirectos no sanitarios: derivados de la pérdida de productividad del paciente y sus cuidadores, los familiares que deben dejar otras actividades, los costes del tiempo extra (alimentación, vivienda, ropa, etc.).

En España, el tabaquismo supone un 15% del gasto sanitario, casi 15000 millones de euros. Hay que considerar que muchas enfermedades están relacionadas con el consumo de tabaco^{5,6}

El criterio de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para considerar un tratamiento coste-efectivo, es aquel que se encuentra entre 1 y 3 veces la renta *per cápita* del país. España se encuentra entre los países europeos con una estimación de 30439 dólares *per cápita* (datos de 2005), aproximadamente 22300 €⁷.

En cualquier caso, la eficiencia de los tratamientos parece más que evidente. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se ha posicionado y ha solicitado al Sistema Nacional de Salud (SNS) español la financiación gratuita y universal de los tratamientos farmacológicos del tabaco^{8,9}.

El objetivo de nuestro estudio es realizar una evaluación fármaco-económica de los tratamientos utilizados en un entorno clínico en Albacete, para así conocer el coste de los tratamientos en función de los éxitos y fracasos obtenidos.

Material y métodos:

Los pacientes sujetos al estudio son los que acudieron a la Unidad de Tratamiento Especializado en Tabaquismo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete desde el 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2012, con un seguimiento posterior de un año. Provenían del Área de Salud de Albacete, incluyendo pacientes de la zona de Almansa, Villarrobledo y Hellín, dado que no tenían Unidad de Tabaquismo.

El tratamiento que se les ofrece es de apoyo, información, psicológico y farmacológico, utilizando los fármacos de primera elección: Nicotina, bupropion y vareniclina. Se realiza, sobre todo, en horario de mañana, y es, principalmente, terapia individual. Se estructura de la siguiente manera:

- **1ª visita:** en ella se realiza la historia clínica general y específica de tabaquismo. Se intenta determinar el calendario de visitas y el tratamiento farmacológico.
- **2ª visita:** se intenta buscar el día previo a la fecha de abandono (o lo más cerca posible).
- **3ª visita y sucesivas:** la siguiente visita se programa en la semana posterior a la fecha de abandono y se hace una medición de los síntomas de abstinencia, cooximetría (que sirve tanto para verificar la abstinencia como método de refuerzo), control de constantes, control del uso de tratamiento y posibles efectos secundarios y técnicas psicológicas de resolución de problemas, de afrontamiento, de modificación de conductas, etc. La siguiente visita se hace entre la semana 2 y 3 tras el abandono y las

siguientes, según la evolución, la disponibilidad y las necesidades del paciente, aunque se intenta que sea, como mínimo, una vez al mes hasta completar el tratamiento farmacológico o los tres meses de abstinencia.

Se definió “éxito” al paciente que se había mantenido abstinentes de forma continua durante un año y “fracaso” al que no había conseguido 24 horas de abstinencia continua. Se calculó una media de 9 visitas por paciente.

Nuestras variables se recogieron en una base de datos, sobre la que se realizó un análisis inicial para depurarla, buscando los datos anómalos y corrigiéndolos mediante un nuevo estudio retrospectivo sobre la historia clínica. Las variables son de dos tipos:

- **Cualitativas:** se clasificaron mediante el uso de la frecuencia y el porcentaje válido.
- **Cuantitativas:** se definieron mediante medidas de tendencia central, como la media, y de dispersión, como la desviación típica.

Para analizar la relación entre dos variables cualitativas se utilizó el estadístico *Chi-cuadrado* y en los casos en que las frecuencias observadas eran demasiado pequeñas, la prueba exacta de *Fisher*. En cuanto a las variables cuantitativas se utilizó el análisis de la varianza ANOVA, ya que había más de 2 categorías, y para el estudio de la correlación, la *V de Cramer*.

Cuestiones éticas:

Se realizó una base de datos para ordenar los pacientes, que fue anonimizada y aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro, la Gerencia de Atención Integrada de Albacete y, además, fue también presentada y aprobada por el Comité Ético de la Universidad Autónoma de Madrid.

Resultados:

De los 1484 pacientes que acudieron a la consulta únicamente continuaron, después de la primera visita, 753 pacientes, el 50,7%. De éstos, 58 no recibieron tratamiento farmacológico (solamente tratamiento psicológico), un 7,7%. Los que recibieron tratamiento farmacológico se distribuyeron de la siguiente manera:

- Terapia sustitutiva con nicotina (TSN): 228 pacientes (30,3%).
- Bupropion (BUP): 91 (12,1%).
- Vareniclina (VRN): 344 (45,7%).
- Combinaciones: 32 (4,2%).

Si se tiene en cuenta únicamente a los que sí siguieron el tratamiento (Tabla 1), existen diferencias entre los tratamientos y el éxito esperado, siendo ésta significativa con una $p < 0,001$ y la correlación positiva con un valor de 0,174 y también de forma significativa, según la *V de Cramer*.

Existen también diferencias entre los tratamientos y el fracaso (Tabla 2), siendo ésta significativa con una $p = 0,002$ y la correlación positiva con un valor de 0,152 y también de forma significativa con una $p = 0,002$, según la *V de Cramer*.

	Tto.	Psicológico	TSN	BUP	VRN	Combinaciones
Éxito	No	29 (50%)	178 (78,1%)	58 (63,7%)	221 (64,2%)	24 (75%)
	Sí	29 (50%)	50 (21,9 %)	33 (36,3%)	123 (35,8%)	8 (25%)
		58	228	91	344	32

Tabla 1: Éxito según tratamiento en los pacientes que continuaron el tratamiento

	Tto.	Psicológico	TSN	BUP	VRN	Combinaciones
Fracaso	No	55 (94,8%)	174 (76,3%)	82 (90,1%)	279 (81,1%)	23 (71,9%)
	Sí	3 (5,2%)	54 (23,7 %)	9 (9,9%)	65 (28,9%)	9 (28,1%)
		58	228	91	344	32

Tabla 2. Fracaso según tratamiento en los pacientes que continuaron el tratamiento

	VRN	BUP	TSN	Psicológico
Tto. Farmacológico	361,68	154,42	155,28	0
Visita	32,42	32,42	32,42	32,42
Total visitas	291,78	291,78	291,78	291,78
Total Tto.	653,78	446,2	447,06	291,78
Coste total	224900,32	40604,2	101929,68	16923,24
Coste/éxito	1828,46	1230,43	2038,59	583,56
Coste/no fracaso	806,09	495,17	585,8	307,7
Días sin tabaco	169,66	166,52	118,76	216,81
	(152,9-186,41)	(133,54-199,49)	(99,88-137,64)	(175,24-258,39)
Coste/día sin tabaco	1325,59	243,84	858,28	78,06
	(1206,5-1470,9)	(203,5-304,06)	(740,55-1020,5)	(65,5-96,6)

Tabla 3. Costes de los diferentes tratamientos en los pacientes que continuaron el tratamiento

Los costes de los diferentes tratamientos, excluyendo las combinaciones, dado que eran una mezcla muy heterogénea, se recogen en la tabla 3.

Hubo una diferencia significativa con el uso de ANOVA en los días libres de tabaco entre los distintos tratamientos ($p < 0,001$).

Discusión:

El tabaco es la primera causa de muerte prematura en los países desarrollados, es un problema de salud con un coste muy alto por muerte prematura y prevenible y por enfermedad, lo que conlleva un elevado sufrimiento¹⁰. Todo esto conlleva un alto coste y consumo de recursos que podrían utilizarse para otros propósitos¹¹⁻¹².

En España, las enfermedades derivadas del tabaco consumen el 15% de su gasto en salud. Este desembolso está relacionado con el diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco^{13,14}.

La principales patologías son, en primer lugar, la enfermedad coronaria, cuyos costes sanitarios en 2009 ascendieron a más de 3.600 millones de euros; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con casi 3.000 millones de euros, que afecta al 33% de los fumadores y, por lo tanto, al 20% de los adultos mayores de 65 años y, a mayor distancia, aparecen los trastornos cerebrovasculares con 710 millones de euros de gastos, asma (267 millones de euros) y cáncer de pulmón (163 millones de euros), aunque lo anterior no incluye los 530 millones de euros estimados en los fumadores pasivos.

Otro costo de fumar constituye la pérdida de productividad en el trabajo. El sector público y privado cifra esta cantidad en 6.720 millones de euros. El absentismo vinculado directa o indirectamente al consumo se estima en aproximadamente 250 millones de euros. Los costos de las instalaciones, la limpieza y el mantenimiento para el consumo rondan los 1.800 millones de euros¹⁴⁻¹⁷.

Además, el control del tabaquismo ayuda a prevenir otros factores de riesgo. Por lo tanto, el control del taba-

quismo debe ser una de las mayores prioridades de salud^{18,19}. Los principales problemas son dos, proteger a los jóvenes, especialmente a las mujeres de hoy, para conseguir que no comiencen a fumar, y ayudar a los fumadores que desean dejar de fumar¹⁷⁻²¹.

Se dividió a los pacientes según el tratamiento que se les indicó. Se pensó en tener en cuenta, en principio, a la totalidad de los pacientes, ya que una posible causa de no volver a la segunda consulta podía haber sido el mismo tratamiento (su coste, su forma de utilización, las ideas del paciente, etc.). Además, el tratamiento psicológico empezaba en la primera consulta. El tratamiento más frecuentemente prescrito fue el psicológico (mediante técnicas cognitivo-conductuales) con vareniclina, seguido del psicológico con TSN, el psicológico sin tratamiento farmacológico, luego el psicológico con bupropion y finalmente las combinaciones.

Sin embargo, se decidió realizar los cálculos entre los que sí continuaron con el tratamiento. Así, el éxito entre los tratamientos farmacológicos fue más frecuente con el bupropion y la vareniclina. Donde más éxito hubo, con un 50%, fue con el tratamiento psicológico sólo, probablemente por el hecho de que el estudio se realizó en un entorno clínico donde la elección del tratamiento no era aleatoria.

El fracaso fue muy raro con el tratamiento psicológico y también muy poco frecuente con el bupropion. Sin embargo, con los otros fue mayor del 20%. Se realizaron los cálculos hallando que los costes por éxito variaban, destacando el psicológico que era de unos 583 €, la vareniclina 1828, el bupropion 1230 y la TSN 2038.

El coste por el paciente que no había fracasado, es decir, que se había mantenido más de un día sin fumar, también podría ser un valor de la eficiencia del tratamiento y fue de 806 € para la vareniclina, 495 el bupropion, 585 la TSN y 307 la psicológica.

Respecto al coste por día sin fumar, se observó que, en paciente elegidos, había costes de hasta 78 € por día sin fumar con la terapia psicológica.

Hay que tener en cuenta, como se ha comentado anteriormente, que la prescripción del tratamiento estuvo basada en las características clínicas del paciente, la dependencia y grado de tabaquismo y las preferencias personales del paciente^{16, 22-25}.

En el estudio, la vareniclina no ha resultado el tratamiento farmacológico más costo-efectivo, ya que el bupropion tenía un coste por éxito menor. Esto no es lo que se comprueba en los estudios realizados sobre el tema, donde la vareniclina es la más costo-efectiva²⁶⁻³⁰. Sí es cierto que hay muchas otras variables del entorno clínico. Además, habrá que pensar en las indicaciones clínicas, las interacciones y los efectos secundarios, que para el bupropion son mucho más importantes.

En cualquier caso, como hemos dicho, los costes de los tratamientos son costo-efectivos según la OMS donde se toma como criterio del coste-efectividad de un tratamiento la renta *per cápita* (que esté entre 1 y 3 veces ésta)^{2,3,4}.

En conclusión, los autores defienden que la eficiencia de los tratamientos parece evidente.

Bibliografía:

- González-Enríquez J, Villar-Álvarez F, Banegas-Banegas JR, Rodríguez- Artalejo F, Martín Moreno JM (1997) Tendencia de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España, 1978-1992: 600.000 muertes en 15 años. *Med Clin (Barc)* 109: 577-582.
- Taylor WC, Pass TM, Shepard DS, Komaroff AL (1987) Cholesterol reduction and life expectancy. A model incorporating multiple risk factors. *Ann Intern Med* 106: 605-614.
- Becoña-Iglesias E (Coord) (1998) Libro blanco sobre el tabaquismo en España. Barcelona: Glosa Ediciones.
- Lorza JJ. Análisis del coste-efectividad de las intervenciones sobre el tabaquismo. En: Jiménez Ruiz CA y Fagerström KO (Ed). *Tratado de Tabaquismo*. 3a Edición. Madrid. Aula Médica. 2011: 459-471.
- Lopez AD, Collishaw NE, Piha T (1994) A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control* 3: 242-247.
- Villalbí JR (1995) Tabaquismo. En: Navarro C, Cabasés JM, Tormo JM. *La salud y el sistema sanitario en España*. Informe SESPAS 1995; Barcelona: SG Editores pp: 83-89.
- WHO. Cost-effectiveness thresholds. [Cited 05 de Aug 2015]. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/.
- Jiménez Ruiz, C. A., Buljubasich, D., Riesco Miranda, J. A., Acuña Izcaray, A., de Granda Orive, J. I., Chatkin, J. M., Alfageme Michavila, I. (2017). Preguntas y respuestas relacionadas con tabaquismo en pacientes con EPOC. Aplicación de metodología con formato PICO. *Archivos de Bronconeumología*, 53(11), 622-628. <http://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.04.012>
- Jiménez Ruiz, C. A., & Ruiz Manzano, J. (2010). La sociedad española de neumología y cirugía torácica, SEPAR ante la nueva ley reguladora del consumo del tabaco en España. *Archivos de Bronconeumología*, 46(8), 402-404. <http://doi.org/10.1016/j.arbres.2010.05.001>
- González-Enríquez J, Villar-Álvarez F, Banegas-Banegas JR, Rodríguez- Artalejo F, Martín Moreno JM. Tendencia de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España, 1978-1992: 600.000 muertes en 15 años. *Med Clin*. 1997;109: 577-582.
- Taylor WC, Pass TM, Shepard DS, Komaroff AL. Cholesterol reduction and life expectancy. A model incorporating multiple risk factors. *Ann Intern Med*.1987; 106: 605-614.
- Becoña-Iglesias E (Coord). Libro blanco sobre el tabaquismo en España. Barcelona: Glosa Ediciones. 1998
- López AD, Hollinshaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*. 1994; 3: 242-7.
- Villalbí JR. Tabaquismo. En: Navarro C, Cabasés JM, Tormo JM. *La salud y el sistema sanitario en España*. Informe SESPAS 1995; Barcelona: SG Editores. 1995: 83-89.
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000; 355: 675-687.
- Fernández E, Fu M, Pascual JA, López MJ, Pérez-Ríos M, et al. Impact of the Spanish smoking law on exposure to second-hand smoke and respiratory health in hospitality workers: a cohort study. *PLoS One*. 2009; 4: 4244-4248.
- Villalbí JR, Barniol J, Nebot M, Díez E, Ballestín M. Trends in smoking among school children: Barcelona, 1987-1996. *Aten Primaria*. 1999; 23: 359-362.
- Barrueco M, Hernández-Mezquita MA, Torrecilla M. *Manual de Prevención y Tratamiento del tabaquismo (2a edic.)* Majadahonda (Madrid): Ergon. 2003.
- Agency for Health Care Policy, Research on Smoking Cessation. The Agency for Health Care Policy and Research on Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. *JAMA*. 1996; 275: 1270-1280.
- Alonso Gordo JM, Magro Pretejer R, Martínez Pérez JA, Sanz Bonacho N. Tabaco y Atención Primaria. En: *Libro Blanco del tabaquismo en España*. Cap. 12. Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo. Barcelona. 1998: 211-225.
- Nebot M, Cabezas C, Oller M, Moreno F, Rodrigo J, et al. Medical counseling, nursing counseling, and nicotine chewing gum for smoking cessation in primary care. *Med Clin*. 1990; 95: 57-61.
- Hays T, Ebbert J. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use dependence. *Drugs*. 2010; 70:2357-72.
- Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, et al. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in

- adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Op.* 2008; 24: 1931-1941.
24. Stead LF, Lancaster T. Group behavior therapy programs for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 18. 2005
 25. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Ramos Pinedo A, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, et al. Recommendations for pharmacological tobacco cessation treatments: proposals for nancing. *Arch Bronconeumol.* 2008;44: 213- 219.
 26. Fernández de Bobadilla Osorio J, Sánchez-Maestre C, Brosa Riestra M, et al. Análisis coste-efectividad de vareniclina (chamix®) en el tratamiento del tabaquismo en España. Madrid. *An Med Interna.* 2008;25:342-8.
 27. Pascual-Lledó JF, de la Cruz-Amorós E, Bustamante-Navarro R, Buades-Sánchez R, Contreras-Santos C, Castillo-Aguilar C. Abstinencia de tabaquismo tras 12 meses de seguimiento en una unidad de tabaquismo integral. *Med Clin.* 2006; 126: 601-6.
 28. Bauld L, Judge K, Platt S. Assessing the impact of smoking cessation services on reducing health inequalities in England: observational study. *Tob Control.* 2007; 16: 400-404.
 29. Woolacott N, Jones L, Forbes C, Mather L, Sowden A, et al. NHS Centre for Reviews and Dissemination. A rapid and systematic review of the clinical and cost effectiveness of bupropion SR and nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. The National Institute for Clinical Excellence, York: University of York. 2002
 30. Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. The World Bank. *Tob Control.* 1999; 8: 196-201.



REVISIÓN

Adenocarcinoma pulmonar: revisión de la actual clasificación histológica

Pulmonary adenocarcinoma: revisión of the current histological classification

Autores: Herrero González B, Ordóñez Dios IM, Lázaro Polo FJ, Bujalance Cabrera C, Mata Calderón P, Sanz Martínez J

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

Resumen:

En el año 2011, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, la Sociedad Americana de Medicina Torácica y la Sociedad Europea de Patología Respiratoria (IASLC / ATS / ERS), publicaron una nueva clasificación histológica del adenocarcinoma pulmonar. Esta clasificación se ocupa de muchos aspectos que afectan directamente a la práctica clínica diaria y abre nuevas puertas para futuras investigaciones. Con ello existe una clara distinción entre lesiones preinvasivas, mínimamente invasivas e invasivas. Gracias a su enfoque multidisciplinario, difiere significativamente de la antigua clasificación de 2004 propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que fue escrita principalmente por patólogos. Las modificaciones principales de esta clasificación incluyen la abolición del término "carcinoma bronquioloalveolar", el establecimiento de nuevos sistemas de clasificación para la resección y biopsia, el énfasis de la prueba molecular y la evaluación histológica integral de las muestras tumorales. Con este artículo pretendemos realizar una revisión lo más actualizada posible sobre esta nueva clasificación del adenocarcinoma pulmonar y sus principales implicaciones pronósticas y de tratamiento.

Palabras clave: adenocarcinoma pulmonar; carcinoma bronquioloalveolar; clasificación IASLC/ATS/ERS del adenocarcinoma; carcinoma pulmonar no célula pequeña.

Abstract:

In 2011, the International Association for the Study of Lung Cancer, the American Thoracic Society and the European Respiratory Society (IASLC / ATS / ERS), published a new histological classification of pulmonary adenocarcinoma. This classification deals with many aspects that directly affect daily clinical practice and opens new doors for future research. With this classification there is a clear distinction between pre-invasive, minimally invasive and invasive lesions. Thanks to its multidisciplinary approach, it differs significantly from the old classification of 2004 proposed by the World Health Organization (WHO), which was written mainly by pathologists. The main modifications of this classification include the abolition of the term "bronchioloalveolar carcinoma", the establishment of new classification systems for resection and biopsy, the emphasis of molecular testing and the comprehensive histological evaluation of tumor samples. With this article we intend to make an updated review on this new classification of pulmonary adenocarcinoma and its main prognostic and treatment implications.

Keywords: lung adenocarcinoma; bronchioloalveolar carcinoma; IASLC/ATS/ERS classification for adenocarcinoma; non-small-cell lung cancers.

Introducción:

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo¹. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa más del 85% del total de casos de cáncer de pulmón. Los fenotipos histológicos de CPNM más comunes son el adenocarcinoma (AC) y el carcinoma de células escamosas². En las últimas décadas ha existido un aumento progresivo de la incidencia de AC, convirtiéndose en el subtipo histológico más frecuente (aproximadamente el 50% de los pacientes con CPNM se diagnostica actualmente de AC)³.

La nueva clasificación surgió de la necesidad de realizar un enfoque multidisciplinario con integración de características clínicas, radiológicas, moleculares y de anatomía patológica y podría mejorar aún más nuestras

capacidades diagnósticas, pronósticas y predictivas para el AC. El cambio más significativo es la interrupción del término "carcinoma bronquioloalveolar"⁴. Este concepto se basó exclusivamente en un patrón histo-morfológico distintivo, pero abarcó al menos cinco entidades diferentes con características clínicas y biológicas dispares, como veremos a continuación. Así se presenta una nueva terminología y criterios de diagnóstico. Este enfoque multidisciplinario era necesario y refleja el mayor conocimiento que tenemos de esta enfermedad en la actualidad⁵.

De la misma manera, hemos querido repasar los nuevos horizontes terapéuticos del cáncer de pulmón, tanto en terapia dirigida como en inmunoterapia, ya que obliga a profundizar aún más en el diagnóstico anatomopa-

tológico y molecular de dicha enfermedad. Estos avances en el tratamiento se pueden considerar, por tanto, otro motivo que justifica la necesidad de actualizar la clasificación del adenocarcinoma, teniendo implicaciones pronósticas.

Desarrollo:

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, provocando 1.3 millones de muertes al año (29% de los fallecimientos por cáncer)⁶. El CPNM representa más del 85% del total de casos y, dentro de estos, se diferencian varias estirpes histológicas, como el AC (el más frecuente de forma global), el carcinoma escamoso y el carcinoma de célula grande, entre otros. Como resultado de los avances obtenidos en la última década en las áreas de la biología molecular y la radiología de pacientes diagnosticados de AC pulmonar era necesaria una nueva clasificación con un enfoque multidisciplinar que integrara hallazgos clínicos, radiológicos y moleculares para mejorar el diagnóstico y pronóstico de dicha entidad. Por ello, en 2011, las IASLC/ATS/ERS desarrollaron un documento de consenso para alcanzar dicho objetivo.

La gran diversidad histológica y clínica inherente al AC de pulmón ha sido uno de los mayores desafíos para su nueva clasificación (Tabla 1)⁷. El nuevo enfoque centrado en los subtipos histológicos supone nuevos avances respecto a la clasificación previa y permite dividir la enfermedad en grupos más homogéneos en cuanto a su morfología, clínica, radiología y comportamiento biológico.

<p>1. Lesiones preinvasivas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) - Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) <ul style="list-style-type: none"> · No mucinoso · Mucinoso · Mixto
<p>2. Lesiones mínimamente invasivas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA) <ul style="list-style-type: none"> · No mucinoso · Mucinoso · Mixto
<p>3. Adenocarcinoma invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acinar - Papilar - Micropapilar - Predominantemente sólido con producción de mucina - AC con predominio lepidico (LPA)
<p>4. Variantes del adenocarcinoma invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma mucinoso invasivo (IMA) <ul style="list-style-type: none"> - Coloide, fetal, entérico

Tabla 1. Clasificación IASLC/ATS/ERS de 2011 del adenocarcinoma⁷

Por lo tanto, las principales novedades respecto a la clasificación previa del 2004 incluyen, en primer lugar, la desaparición del concepto de AC subtipo mixto. Una de las principales limitaciones que existían anteriormente era el hecho de tipificar en aproximadamente el 90% de los casos de AC invasivos en la categoría del subtipo mixto, aportando poca información y con una aplicabilidad clínica limitada. Actualmente, el AC invasivo se clasifica en función del subtipo predominante.

En segundo lugar, se incorporan dos nuevas entidades para el AC solitario de pequeño tamaño (3 cm) con patrón lepidico que o bien carece de invasión (AC in

situ, AIS) o tiene un componente invasivo de 5 mm (AC mínimamente invasivo AMI). Esto, además, implica el reconocimiento de AIS como lesión preinvasiva del AC junto con la hiperplasia adenomatosa.

Por otro lado, el AC con predominio micropapilar se reconoce como una entidad independiente debido a su peor pronóstico demostrado en publicaciones previas, incluso en pacientes con estadio I resecaados⁵.

En cuarto lugar, aparece el término "AC de predominio lepidico" para adenocarcinomas invasivos con crecimiento lepidico, pero con al menos un foco de invasión no lepidica que mida más de 5 mm.

<p>1. Lesiones preinvasivas.</p> <p>AAH</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pequeño nódulo en vidrio deslustrado con tamaño inferior a 5 mm - No presenta componente sólido o subsólido - Los márgenes bronquiales y vasculares se encuentran conservados <p>AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nódulo en vidrio deslustrado con mayor atenuación que AAH - Tamaño comprendido entre generalmente 5 y 20 mm, aunque pueden llegar a medir más de 3 cm - Crecimiento puramente lepidico sin invasión estromal, vascular o pleural
<p>2. Lesiones mínimamente invasivas. AC mínimamente invasivo (MIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lesiones solitarias (con diámetro menor o igual a 3 cm) de aspecto sólido en TC - La mayoría son lesiones no mucinosas - No existe invasión de vasos sanguíneos, linfáticos, pleura o áreas de necrosis
<p>3. Adenocarcinoma invasivo. Acinar. Papilar. Micropapilar. Con producción de mucina. Con predominio lepidico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al menos un foco tumoral invasivo que mide más de 5 mm de diámetro mayor - Representan más del 70% de los casos - Generalmente se muestran como opacidades sólidas (nodulares o consolidativas -con broncograma aéreo-) en el TC con distribución lobar o multilobar
<p>4. Variantes del adenocarcinoma invasivo</p> <p>IMA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevalencia baja, no superior al 5% - Afectación multilobar y con frecuencia bilateral. Áreas consolidativas y con presencia de broncograma aéreo

Tabla 2. Principales características de los tipos de AC⁷

Otra novedad es que los tumores mucinosos ya no están en la misma categoría que los no mucinosos. En su lugar, estos son clasificados como AIS mucinoso, AMI o adenocarcinoma invasivo mucinoso. Este último es un nuevo término que se corresponde con el antiguo carcinoma bronquioloalveolar (CBA) mucinoso con un comportamiento clínico, radiológico y molecular que difiere del resto de adenocarcinomas invasivos.

Por último, el cambio más importante de la nueva clasificación ha sido la desaparición del término CBA. Este término se aplicaba a los tumores con un patrón de crecimiento bronquioloalveolar puro caracterizado por un crecimiento lepidico, crecimiento de células neoplásicas a lo largo de estructuras preexistentes y septos alveolares, sin invasión de estoma, pleura o vasos. Previo a la nueva clasificación del 2011, el término CBA resultaba confuso y se empleaba para denominar a un espectro heterogéneo de tumores que incluían pequeños tumores no invasivos periféricos solitarios, adenocarcinomas mínimamente invasivos, con componente bronquioloal-

veolar, CBA mucinoso y enfermedad avanzada generalizada con apariencia morfológica microscópica de CBA. Estas cinco entidades englobadas previamente en el único concepto de CBA, actualmente se corresponden con el AIS, AMI, AC predominantemente lepidico, AC mucinoso invasivo y AC invasivo avanzado con componente predominantemente lepidico.

A modo de resumen, en la tabla 2 se exponen las principales características de los distintos tipos histológicos de AC.

Novedades terapéuticas:

La nueva clasificación, además de aportar información histológica, puede ser útil a la hora de elegir un tratamiento individualizado en estos pacientes. El mal pronóstico de estos tumores se refleja en una tasa de supervivencia de cinco años estimada en 15.6% y enfatiza la necesidad de detección temprana y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas⁸. En este sentido, no solo es importante reconocer los tumores en estadios iniciales en el momento diagnóstico, sino también separar los tumores que probablemente se comporten de forma más indolente de los que tienen un comportamiento más agresivo.

En los últimos años se han investigado numerosas alteraciones moleculares responsables de la supervivencia tumoral y con implicaciones en la supervivencia de los pacientes. Los tratamientos que actúan sobre estas alteraciones son las llamadas terapias dirigidas y se basan en el reconocimiento de alteraciones clínicas o moleculares comunes y que pueden suponer una esperanza para aquellos casos diagnosticados en estadios no resecables.

Uno de los mediadores más estudiados es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que desempeña un papel en el crecimiento, la proliferación y la motilidad celular. Se trata de una glucoproteína transmembrana con actividad tirosín cinasa (TK). El EGFR juega un papel importante en la carcinogénesis y su sobreexpresión se ha relacionado con enfermedad avanzada y mal pronóstico. Las mutaciones que afectan al dominio TK solo se han descrito en el carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), estando especialmente asociadas al subtipo adenocarcinoma. Los pacientes con estas mutaciones tienen una alta probabilidad de responder a las terapias anti-EGFR. Actualmente, los fármacos de este grupo con los que se tiene mas experiencia son el erlotinib y el gefitinib.

En nuestro medio, la mutación del gen EGFR se observa en aproximadamente el 15% de los CPNM⁹. Alrededor del 75% de los casos con esta mutación responden al tratamiento con erlotinib/gefitinib, mientras que en los no mutados solo responde el 10%¹⁰. Sin embargo, casi todos los pacientes respondedores acaban desarrollando progresión de la enfermedad. Las causas de esta resistencia adquirida no son del todo conocidas, pero parecen implicados diferentes mecanismos como mutaciones secundarias del EGFR o amplificación del oncogén MET¹¹.

Otra molécula investigada es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), implicado en el proceso de angiogénesis tumoral. Altos niveles en el tumor o en suero se han relacionado con estadios avanzados y peor supervivencia. Además, suelen ser más elevados en el adenocarcinoma que en el carcinoma escamoso.

Entre los efectos de los VEGF se incluyen: aumento de la mitosis de células endoteliales, control de la permeabilidad vascular y aumento de la supervivencia del endotelio vascular. Los VEGF realizan estas funciones mediante la unión a sus receptores (VEGFR) localizados en las células endoteliales existiendo tres tipos: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, todos ellos con actividad TK.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa mediante la unión y neutralización de todas las isoformas VEGF-A. El tratamiento con este fármaco aporta un mayor tiempo medio de supervivencia y una tendencia al incremento de la misma. Sin embargo, se ha observado un aumento del riesgo de sangrado, siendo más frecuente en tumores de localización central, próximo a grandes vasos y con histología de carcinoma escamoso¹².

Por otro lado, existe un subgrupo de pacientes con CPNM que presentan una mutación genética que consiste en la ruptura en los genes EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) y ALK (*anaplastic lymphoma kinasa*) y posteriormente la fusión de los dos genes en dirección opuesta. El resultado final es el oncogén EML4-ALK, que inhibe la apoptosis y favorece la proliferación tumoral. Este oncogén está presente en un porcentaje relativamente bajo de pacientes con CPNM (alrededor del 5%) y se ha comprobado que es más frecuente en pacientes jóvenes, no fumadores o fumadores con consumo acumulado de tabaco bajo y de la estirpe AC. En este tipo de población la frecuencia del EML4-ALK puede alcanzar hasta el 13%¹².

En 2011 se aprobó la comercialización de crizotinib, un inhibidor de la cinasa del linfoma anaplásico, teniendo un impacto beneficioso en la supervivencia. A pesar de ello, se ha descrito resistencia al tratamiento con crizotinib después de una buena respuesta inicial, que se ha relacionado con mutaciones dentro del dominio TK del ALK.

En general, todos estos fármacos han demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad en determinados grupos de pacientes con CPNM avanzado o recurrente, con mejor tolerancia y calidad de vida y menos efectos secundarios que la quimioterapia convencional¹². Por tanto, el estudio molecular del tejido tumoral es necesario para optimizar el manejo del cáncer de pulmón y conseguir futuras mejoras en su pronóstico.

Conclusión:

El CPNM representa más del 85% del total de casos y dentro de estos se diferencian varias estirpes histológicas, siendo el AC pulmonar el más frecuente de forma global. Histológicamente es también la forma más variable y heterogénea de cáncer de pulmón, existiendo un

amplio espectro clínico, radiológico, molecular y patológico¹³.

Con el presente artículo hemos pretendido realizar una puesta al día sobre la nueva clasificación del AC pulmonar. La clasificación de la IASLC/ATS/ERS de 2011 surgió de la necesidad de realizar un enfoque multidisciplinario de esta entidad tan heterogénea e integrar las características clínicas, radiológicas, moleculares y de anatomía patológica. Con todo ello se pretende mejorar aún más nuestras capacidades diagnósticas, pronósticas y predictivas para el AC pulmonar.

Bibliografía:

1. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP y Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005; 117:294-299.
2. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF y Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14:535-546.
3. Young T, Zhe H, Qihang Z y Guibin Q. The 2011 IASLC/ATS/ERS pulmonary adenocarcinoma classification: a landmark in personalized medicine for lung cancer management. *J Thorac Dis* 2014; 6(S5):S589-S596.
4. Travis WD, Brambilla E y Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;31:992-1001.
5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
6. Parente I, Abal A y Férvida JL. Terapias dirigidas en el cáncer de pulmón: ¿una nueva esperanza? *Arch Bronconeumol* 2012;48(10): 367-371.
7. Gardiner N, Jogai S y Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification -an imaging guide. *J Thorac Dis* 2014; 6 (S5): S537-S546.
8. Weissferdt A y Moran C. Reclassification of early stage pulmonary adenocarcinoma and its consequences. *J Thorac Dis* 2014; 6 (S5): S581-S588.
9. Rossell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
10. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 1;12(13):3908-14.
11. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039-43.
12. Parente I, Abal J y Férvida JL. Terapias dirigidas en el cáncer de pulmón: ¿una nueva esperanza? *Arch bronconeumol* 2012;48(10): 367-371.
13. Fonfria C, Atarés M, Requeni L, Blay J, Navarro L, Domingo M et al. Nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón: lo que el radiólogo debe saber. DOI: 10.1594/seram2012/S-1184.



CASO CLÍNICO

Síndrome de Cushing: una causa infrecuente de hiperglucemia Paraneoplastic Cushing's syndrome: an infrequent cause of hyperglycemia

Autores: Matesanz López C¹, Río Ramírez MT¹, Canal casado E¹, Mena Melgar CF², García Prieto F¹, Juretschke Moragues MA¹

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

²Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

Resumen:

El síndrome de Cushing ectópico (SCE) se produce como resultado de la producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) desde neoplasias extrahipofisarias. El SCE es un problema médico poco frecuente y difícil de diagnosticar.

Se presenta el caso de un varón de 55 años, fumador activo, sin antecedentes médicos relevantes, que acude al servicio de urgencias por polidipsia y poliuria. Finalmente, tras diversas pruebas complementarias, se establece el juicio clínico de síndrome de Cushing secundario a un carcinoma de célula pequeña.

Palabras clave: nódulos pulmonares; carcinoma células pequeñas; síndrome de Cushing ectópico.

Abstract:

Ectopic Cushing's syndrome (ECS) results from autonomous adrenocorticotrophic hormone (ACTH) production from extrapituitary malignancies. ECS is a rare and difficult to diagnose medical problem.

We report the case of a 55 year old male, smoker, with an unremarkable medical history. He presented to the emergency department with polydipsia and polyuria. Finally, following several medical tests a diagnosis of ECS secondary to small cell cancer was made.

Keywords: pulmonary nodules, small-cell lung cancer, ectopic's Cushing.

Introducción:

El SCE fue descrito por primera vez en 1928 por Denny Brown¹. Se denomina síndrome de Cushing a un conjunto de síntomas que aparecen como consecuencia de un exceso de glucocorticoides en sangre. Este exceso puede ser debido a un aumento de la producción endógena o yatrogénica por la administración mantenida de esteroides (causa más común). La producción endógena comprende tres orígenes: hipofisario, suprarrenal y ectópico. El carcinoma microcítico de pulmón supone hasta el 50% de los casos de producción ectópica de ACTH².

En caso de una liberación ectópica por un tumor agresivo, los síntomas suelen diferir con respecto a las manifestaciones típicas del síndrome, presentando con mayor frecuencia alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipocloremia), hiperglucemia, miopatía proximal e hiperpigmentación. Estos pacientes presentan un peor pronóstico debido a una mayor susceptibilidad a las infecciones severas y fenómenos tromboembólicos, junto al diagnóstico tardío que suele realizarse del síndrome, dada su escasa prevalencia y la baja especificidad de sus síntomas.

Observación clínica:

Se presenta el caso de un varón de 55 años, fumador activo de 40 cigarrillos diarios, con un índice paquete-año (IPA) de 60. Soldador de profesión, en paro desde

hace 5 años. Sin exposición aparente a productos químicos, inorgánicos, sin sensibilización a aeroalérgenos ni contacto con mascotas en el domicilio. Como únicos antecedentes médicos de interés presenta un trastorno depresivo adaptativo desde hace 5 años a raíz de la pérdida de su empleo y epilepsia mioclónica juvenil sin crisis documentadas desde hace 16 años.

El paciente acude al servicio de Urgencias por presentar, de forma progresiva, desde hace 2 semanas, polidipsia, poliuria, astenia generalizada y malestar general. A su llegada presenta cifras tensionales repetidamente elevadas de 221/119 mmHg, destacando en la exploración física edemas bilaterales y obesidad troncular, índice de masa corporal (IMC) de 34.37 kg/m², junto con hiperpigmentación generalizada, incluyendo mucosas orales y encías.

Se solicita analítica en la que destaca glucemia de 563 mg/dL sin cetoacidosis, hipopotasemia de 2.91 mEq/L, cloro de 91 mEq/L y alcalosis metabólica. Ante estos hallazgos se inicia perfusión de insulina y sueroterapia y se añade tratamiento antihipertensivo con enalapril. Establecido el juicio clínico de debut de diabetes mellitus, se cursa ingreso del paciente en el servicio de Endocrinología para comenzar tratamiento con insulina y educación diabetológica.

A lo largo del ingreso se realizan diversas pruebas complementarias, destacando una radiografía torácica.

Se describe la misma por parte del servicio de Radiología, que confirma la existencia de una asimetría de densidad en ambos vértices pulmonares en proyección posteroanterior simple, decidiendo ampliar el estudio con una proyección lordótica para una mejor visualización. En ella se aprecia una lesión nodular apical izquierda de aproximadamente 12 mm asociada a una ocupación mal definida de la ventana aortopulmonar en la proyección lateral, en probable relación con la existencia de adenopatías.

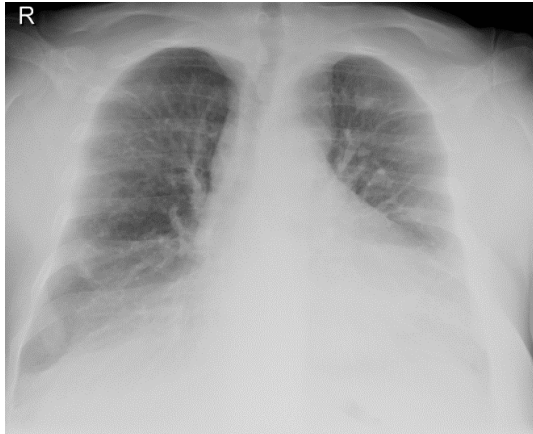


Figura 1. Radiografía de tórax en proyección lordótica: se visualiza una imagen nodular apical izquierda de aproximadamente 12 mm.

Se decide ampliar el estudio por parte del servicio de Neumología con una tomografía computarizada (TC) torácica que confirma la existencia de dos imágenes nodulares en LSI y adenopatías patológicas prevasculares, paratraqueales e hiliares izquierdas. Se identifican, además, múltiples lesiones focales hepáticas sugerentes de metástasis. Ante este hallazgo se realiza una biopsia con aguja gruesa (BAG) hepática guiada por ecografía concluyente con el diagnóstico histológico de carcinoma de célula pequeña. En el PET-TC que se realiza como parte del estudio de extensión, únicamente se identifican, además de las lesiones ya descritas (metabólicamente activas), otras compatibles con metástasis óseas. El estudio de TC craneal fue normal.

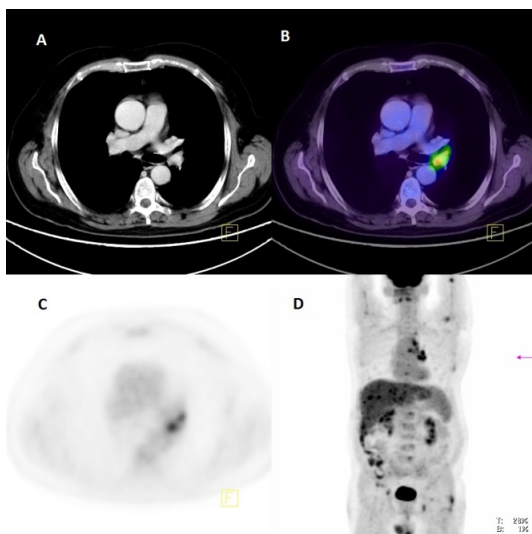


Figura 2. A) Imagen de TC. Imagen nodular parahiliar izquierda. B) Imagen de PET-TC. C) Imagen de PET. D) Reconstrucción de proyección de máxima intensidad (MIP). Además de las lesiones ya descritas, se aprecian metástasis óseas y hepáticas

Ante la sospecha de un síndrome de Cushing se solicita medición de ACTH y cortisol, siendo de 292 pg/mL (valores normales <46 pg/mL) y 70.6 mcg/dL (normal <23 mcg/mL) respectivamente. Excreción de cortisol en orina de 24 horas de 9260 mcg (normal <176 mcg).

Durante su estancia en planta fue necesaria la reposición de potasio, requiriendo para control tensional de hasta tres antihipertensivos. Se comenzó tratamiento con ketoconazol 200 mg. cada 8 horas ante el hallazgo de cortisol en orina francamente elevado.

Una vez establecido el diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón estadio IV junto con síndrome de Cushing ACTH dependiente por secreción ectópica, el paciente pasa a cargo del servicio de Oncología para iniciar tratamiento quimioterápico con cisplatino/etopósido con adecuada tolerancia al mismo y sin toxicidad en los primeros meses de tratamiento.

Discusión:

El síndrome de ACTH ectópico representa el 10-20% de los casos de Cushing dependientes de ACTH². Dentro de este subgrupo, el SCE secundario al carcinoma pulmonar de células pequeñas está descrito en únicamente un 1.6-4.5% de los casos³.

La etiología más frecuente del SCE es el carcinoma microcítico de pulmón seguido del tumor carcinoide (de pulmón en primer lugar, aunque puede ser de cualquier otra localización), el feocromocitoma y el carcinoma medular de tiroides¹. Sin embargo, en revisiones recientes se recoge una tendencia a la inversión en las prevalencias, destacando por frecuencia los tumores carcinoides. A pesar de ello, el síndrome de Cushing secundario al cáncer de pulmón es poco frecuente y existen pocos casos publicados desde que fue descrito por vez primera en 1928 por Brown.

Los signos y síntomas característicos de estos pacientes son: miopatía, hiperpigmentación y alteraciones tanto electrolíticas como metabólicas (alcalosis hipopotasémica e hiperglucemia). Sin embargo, la clínica puede ser muy florida, llegando a presentar clínica neuropsiquiátrica como describieron *Wilkins CM et al*⁴ (síntomas psicóticos, insomnio, depresión mayor...) o incluso síndrome de apnea obstructiva del sueño como reflejaban *Venkatram S et al*⁵, en probable relación con la distribución adiposa en estos pacientes.

La instauración de la enfermedad es de gran importancia en cuanto al predominio de la clínica. En caso de que sea lenta (habitual en los tumores carcinoideos), pueden destacar los síntomas clásicos y el fenotipo cushingoide (facies de luna llena, estrías rojo-vinosas y obesidad centrípeta). Sin embargo, si es rápida, esos pueden estar ausentes y predominar la miopatía, hiperpigmentación y alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas, incluso existiendo pérdida de peso en vez de ganancia del mismo¹.

Para poder hablar de síndrome de Cushing, en primer lugar hay que comprobar la existencia de hipercortisolismo endógeno. Esto se consigue inicialmente con las pruebas de primera línea, como son: niveles de cortisol

libre en orina de 24 horas, la supresión del cortisol plasmático con 1 mg de dexametasona o determinar el cortisol salivar⁶.

La medición de la ACTH es fundamental para orientar la etiología y diferenciar el síndrome de Cushing ACTH dependiente del independiente. No obstante, esto no nos permite diferenciar entre la hipersecreción hipofisaria y la secreción ectópica, excepto en el caso de valores de ACTH muy elevados que suelen deberse a tumores malignos.

Posteriormente, se completaría el estudio con las pruebas de imagen correspondientes. Debemos considerar inicialmente la radiografía simple de tórax. Casi siempre la completaremos con TC tóraco-abdominal, que nos puede permitir detectar el tumor primario.

En caso de que el SCE sea producido por una neoplasia maligna localizada, la mejor opción es la cirugía. Los inhibidores de la esteroidogénesis (ketoconazol, metopirona y aminoglutetimida) se administran tanto en la preparación para la cirugía como con finalidad paliativa. La línea de tratamiento actual en estos pacientes combina los fármacos inhibidores de la esteroidogénesis junto a la quimioterapia. El ketoconazol está hoy en día ampliamente aceptado para el tratamiento de estos pacientes, sin embargo, conviene recordar que aumenta el riesgo de toxicidad propio de la quimioterapia³.

El SCE resulta una entidad de difícil sospecha diagnóstica, tanto por su baja prevalencia como por la baja especificidad de sus síntomas. Muchas de las manifestaciones como la hiperglucemia, la hipertensión o la obesidad son muy frecuentes en la población general.

Bibliografía:

1. Cieszyński L, Berendt-Obołończyk M, Szulc M, Sworczak K. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. *Endokrynol Pol* 2016; 67 (4): 458-464.
2. Aljassem G, Aljassem H. Case report: Ectopic Cushing's syndrome in a young male with hidden lung carcinoid tumor. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017; 11.034 *Int J Surg Case Rep*. 2017 Nov 28;42:13-16.
3. Aoki M, Fujisaka Y, Tokioka S, Hirai A, Henmi Y, Inoue Y et al. Small-cell Lung Cancer in a Young Adult Nonsmoking Patient with Ectopic Adrenocorticotropin (ACTH) Production. *Internal Medicine*. 2016;55(10):1337-1339.
4. Wilkins CM, Johnson VL, Fargason RE, Birur B *Clin Schizophr. Psychosis as a sequelae of paraneoplastic syndrome in Small- Cell Lung Carcinoma: A psycho-neuroendocrine interface. Relat Psychoses*. 2017 Nov. <https://doi.org/10.3371/CSRP.CWVJ.111717>.
5. Venkatram S, Vakde T, Badipatla K, Niazi M, Diaz-Fuentes G. Unusual Triad of Obstructive Sleep Apnea, Uncontrolled Hypertension, and Severe Hypokalemia Due to Ectopic Adrenocorticotrophic Secretion. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 2014;21(2):158-161.
6. Nieman L. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(4):M33-M38.



CASO CLÍNICO

Aspergilosis pulmonar crónica cavitada: a propósito de un caso

Chronic cavitary pulmonary aspergilosis (CCPA): a case report

Autores: Gómez Carranza A¹, Ordóñez Dios IM², Herrero González B², Bujalance Cabrera C², Mata Calderón P², Lázaro Polo FJ²

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

²Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

Resumen:

Presentamos el caso de una aspergilosis pulmonar crónica cavitada en un varón de 82 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que finalmente se resolvió con un antifúngico de segunda elección y la instilación de Anfotericina B liposomal intracavitaria.

Palabras clave: aspergilosis; aspergilosis pulmonar crónica cavitada; *Aspergillus*; neumonía; anfotericina B intracavitaria; *pig-tail*.

Abstract:

We present the case of a chronic cavitary pulmonary aspergilosis in a 82 years old man with chronic obstructive pulmonary disease, which was finally resolved with a second-line antifungal and the instillation of liposomal Amphotericin B intracavitary.

Keywords: aspergilosis; chronic cavitary pulmonary aspergilosis; *Aspergillus*; pneumonia; intracavitary amphotericin B; *pig-tail*.

Introducción:

La aspergilosis es una enfermedad producida por hongos del género *Aspergillus*. Aunque el más frecuente es el *A. fumigatus*, también se encuentran el *niger*, *flavus*, *nidulans* o *terreus*. Son hongos saprofitos a tener en cuenta en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en aquellos con neutropenia severa, como en casos de trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, inmunodeficiencias innatas o adquiridas, uso de corticoides y otros. Existen diversas formas de presentación, entre las cuales se encuentra la aspergilosis pulmonar crónica cavitada que, como particularidad, se presenta habitualmente en pacientes sin inmunodepresión o con una inmunodepresión leve, más común en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente. El caso clínico que presentamos es el de un paciente con EPOC de larga evolución que presentó una neumonía de evolución tórpida, resultando ser compatible con esta forma de presentación clínica de la aspergilosis.

Observación clínica:

Presentamos el caso de un varón de 82 años, con antecedentes de tabaquismo (consumo acumulado de 30 paquetes-año). Diagnosticado de EPOC fenotipo agudizador de larga evolución, en tratamiento actual con triple terapia. En seguimiento en consulta de Neumología (última exploración funcional respiratoria: FVC 80%, FEV1 58%, IT 64%, MMEF 40%), disnea basal grado 2 de la mMRC (escala modificada del *Medical Research*

Council) (Tabla 1), sin evidencia de insuficiencia respiratoria en situación basal. Presenta en torno a tres reagudizaciones anuales que cursan con hiperreactividad bronquial que requieren ciclos de antibioterapia y pauta descendente de corticoides. En cuanto a patología extrapulmonar, no presenta otros antecedentes personales de interés.

GRADO	DISNEA RELACIONADA CON LAS ACTIVIDADES
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa en llano o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce incapacidad de mantener el paso de otras personas de su edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Tabla 1: Escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC)

El paciente consulta en el servicio de Urgencias por tos con expectoración mucopurulenta y dolor costal derecho de características pleuríticas de cinco días de evolución. El mismo día de la consulta se objetiva fiebre de hasta 38,5°C. A la exploración física presentaba saturación arterial de oxígeno del 94% con gafas nasales a 3 litros por minuto, destacando la presencia de hipoventilación a la auscultación en hemitórax derecho.

En cuanto a las pruebas complementarias solicitadas inicialmente, destacan la presencia de leucocitosis junto con desviación izquierda y elevación de reactantes de

fase aguda en la analítica. En la radiografía (Figura 1a) se apreciaba un aumento de densidad a nivel de lóbulo superior derecho (LSD) y en la gasometría arterial basal se objetivaba insuficiencia respiratoria global compensada.

Se decide ingreso hospitalario en Neumología. Se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro de forma empírica por vía intravenosa con levofloxacino (500 mg. cada 24 horas) y ceftriaxona (2 g. cada 24 horas) y mucolítico. Se amplía el estudio con la solicitud de muestras microbiológicas (cultivo de esputo, hemocultivos y antigenuria de *Legionella* y neumococo).

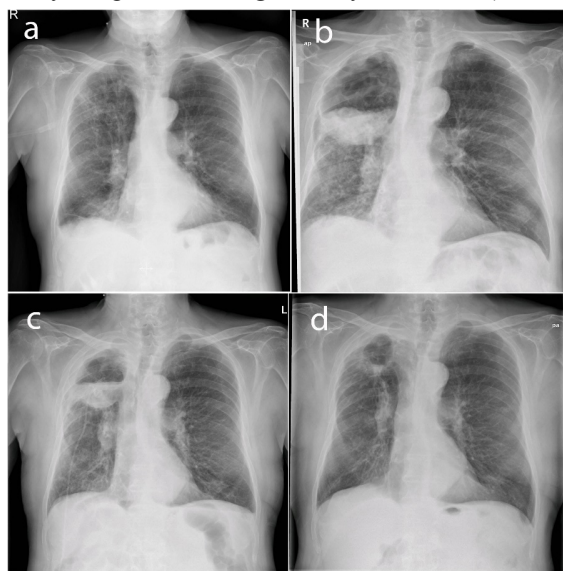


Figura 1. Evolución radiológica en radiografía de tórax. **A.** Al ingreso, con infiltrado en lóbulo superior derecho. **B.** Tras un mes de ingreso, donde se observa nivel hidroaéreo de la cavitación. **C.** *Pig-tail* intracavitario. **D.** Control radiológico a los tres meses tras el alta

A los 3 días de ingreso persisten picos febriles, alteración analítica (con elevación de marcadores de sepsis) y empeoramiento radiológico con aumento de la condensación objetivada en la radiografía de ingreso. Las muestras microbiológicas fueron negativas a excepción del cultivo de esputo en el que se aislaron 16 unidades formadoras de colonias de *Aspergillus niger*. Dados los antecedentes del paciente y la mala evolución clínica se decide iniciar tratamiento con voriconazol intravenoso (6 mg/kg cada 12h el primer día y posteriormente 4 mg/kg cada 12h de mantenimiento).

A pesar de ello, el paciente continuó presentando una evolución tórpida con empeoramiento clínico (aparición de expectoración hemoptoica e insuficiencia respiratoria severa precisando utilizar flujos elevados de oxígeno), analítico y radiológico (Figura 1b). Se realiza tomografía computarizada (TC) (Figura 2) en la que se aprecia una gran área de cavitación en LSD de paredes gruesas y un nivel hidroaéreo en su interior. Por todo ello, se decide cambiar de antifúngico, utilizando esta vez caspofungina intravenosa (70 mg/24h el primer día, con dosis de mantenimiento de 50 mg/24h).

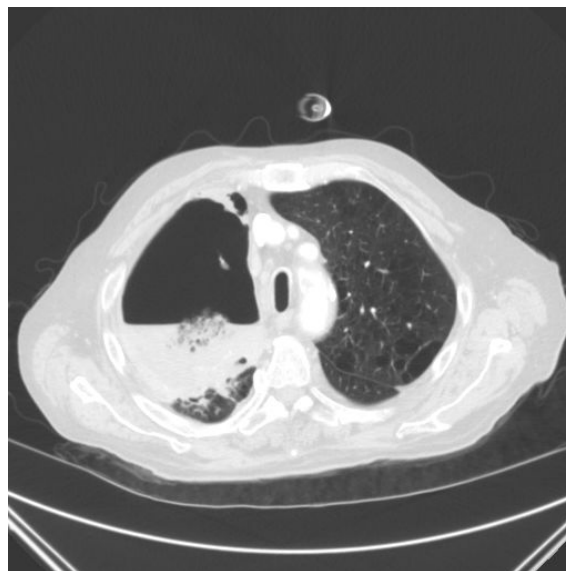


Figura 2. En la TC de tórax se identifican extensos cambios enfisematosos con bullas subpleurales en el pulmón izquierdo. El LSD aparece parcialmente destruido con un área de cavitación con paredes gruesas y nivel hidroaéreo en su interior que se asocia a colapso subtotal del parénquima pulmonar y consolidación alveolar del parénquima adyacente a la lesión

Dada la situación del paciente y el elevado riesgo quirúrgico se considera que no es candidato a tratamiento quirúrgico y se opta por el drenaje de la cavidad mediante colocación de catéter tipo *pig-tail* e instilación de anfotericina B liposomal intracavitaria (Figura 1c). A los tres días de la colocación del drenaje y tratamiento intracavitario el paciente presentó mejoría clínica progresiva (con desaparición de la expectoración hemoptoica), así como mejoría en las pruebas complementarias. El drenaje fue retirado tras constatar la ausencia de débito por el mismo. En el cultivo del material purulento drenado se aisló *Aspergillus niger*, al igual que en el cultivo de esputo.

Tras más de dos meses de ingreso el paciente pudo ser dado de alta, manteniendo tratamiento antifúngico con itraconazol (200 mg. cada 24 horas vía oral) y precisando oxigenoterapia domiciliaria (OCD). A los tres meses del alta, el paciente muestra una significativa mejoría tanto clínica como radiológica (Figura 1d), con negativización de los cultivos de esputo.

Discusión:

Dentro del término aspergilosis, se incluyen enfermedades con diferente patogenia y presentación clínica como son la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), las formas pulmonares crónicas (no invasivas o semi-invasivas), las formas invasivas de la vía aérea, las extrapulmonares y/o diseminadas y las formas cutáneas. Están producidas por especies de *Aspergillus*, mayoritariamente *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus*. *Aspergillus* se encuentra en la naturaleza y no es infrecuente la inhalación de conidias. No obstante, la enfermedad invasiva es infrecuente y ocurre fundamentalmente en pacientes neutropénicos o sometidos a algún grado de inmunosupresión celular.

Dentro de la aspergilosis pulmonar crónica se incluyen varios cuadros clínicos, como son el aspergiloma, la

aspergilosis pulmonar crónica cavitada, la aspergilosis crónica fibrosante o la aspergilosis crónica necrotizante.

A diferencia de la aspergilosis pulmonar aguda, la forma crónica presenta una duración de los síntomas superior a los 3 meses. Además, se suele presentar en pacientes inmunocompetentes o con inmunosupresión débil, en contraposición a lo que ocurre en otras formas invasivas, por lo que suele ser frecuente encontrar en suero precipitinas positivas frente a *Aspergillus spp*¹.

Para el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar crónica cavitada es necesario que se cumplan los siguientes tres criterios²: afectación pulmonar con presencia de infiltrados pulmonares cavitados (que pueden presentar contenido líquido, sólido o incluso bola fúngica), presencia de anticuerpos de tipo IgG frente a *Aspergillus* o aislamiento de *Aspergillus spp* en el cultivo de la lesión, todo ello asociado a síntomas sistémicos o alteraciones radiológicas progresivas (cavitación, engrosamiento pleural, infiltrados pericavitarios y, a veces, una bola fúngica) durante al menos 3 meses^{3,4}.

En cuanto al tratamiento, lo primero que debemos saber es que los pacientes sin síntomas y sin deterioro de la función pulmonar pueden ser observados con seguimiento cada 3-6 meses, mientras que en los pacientes sintomáticos o con progresión radiológica se debe realizar tratamiento antifúngico al menos 6 meses. Cabe mencionar que en aquellos pacientes con enfermedad progresiva a largo plazo, pueden ser necesarios antifúngicos de por vida, con monitorización de toxicidad y resistencia. Voriconazol e itraconazol son el tratamiento de primera línea, pudiéndose utilizar caspofungina, micofungina y anfotericina B liposomal como alternativas.

Si existiera hemoptisis, ésta podría ser tratada con ácido tranexámico por vía oral asociado al tratamiento antifúngico correspondiente. En caso de hemoptisis amenazante se debería recurrir a la embolización de arterial⁵.

La cirugía se valoraría en aquellos casos de enfermedad localizada sin respuesta al tratamiento médico o presencia de hemoptisis persistente (que no cede con medidas convencionales). En estos supuestos estaría indicada la resección quirúrgica, aunque con peores

resultados que en el aspergiloma simple. En nuestro caso, ante la imposibilidad de resección quirúrgica dada la comorbilidad, se optó por la colocación de un drenaje *pig-tail* intracavitario con instilación de anfotericina B intracavitaria. Esta técnica ha sido descrita en múltiples ocasiones para el tratamiento del aspergiloma, pero no existe mucha información en cuanto a su utilización en la aspergilosis pulmonar crónica Cavitada. Según nuestra experiencia, esta técnica puede resultar una alternativa útil a considerar frente al tratamiento quirúrgico de esta entidad en aquellos pacientes que, como el de nuestro caso, no serían subsidiarios de un tratamiento quirúrgico por su deterioro clínico, la edad o por la propia enfermedad.

Bibliografía:

31. Fortún J, Meije Y, Fresco G y Santiago Moreno. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(4):201-208
32. Thomas F. Patterson, George R. Thompson III, David W. Denning, Jay A. Fishman, Susan Hadley, Raoul Herbrecht, Dimitrios P. Kontoyiannis, Kieren A. Marr, Vicki A. Morrison, M. Hong Nguyen, Brahm H. Segal, William J. Steinbach, David A. Stevens, Thomas J. Walsh, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, and John E. Bennett. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis (Infectious Diseases Society of America) 2016; 1, 8-10.
33. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37(suppl 3): S265-80.
34. Cadranel J, Philippe B, Hennequin C et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:3231-9.
35. Serasli E, Kalpakidis V, Iatrou K et al. Percutaneous bronchial artery embolization in the management of massive hemoptysis in chronic lung diseases. Immediate and long-term outcomes. *Int Angiol* 2008; 27:319-28.



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, 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>