



Archivos de Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Investigación en infecciones respiratorias: una perspectiva desde el Área Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)

M. Jesús Cremades, M. Luiza de Souza-Galvão, José M. García y Rosario Menéndez*

Comité Ejecutivo del Área Tuberculosis e Infecciones Respiratorias

RESUMEN

Palabras clave:

Infecciones respiratorias
Neumonía
Tuberculosis
EPOC
Bronquiectasias
Fibrosis quística

Se revisó la producción científica del Área TIR de SEPAR durante 2008. En neumonías se destacaron los estudios de la proteína C reactiva, la procalcitonina y las citocinas como marcadores predictores del fracaso terapéutico y la investigación de la predisposición genética del huésped —polimorfismos de la lectina asociada a manosa— en el pronóstico. En referencia a la tuberculosis, entre las diversas actividades del año SEPAR «Tuberculosis y la solidaridad», se incluyó la publicación de la nueva normativa SEPAR para el «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis». Los estudios en tuberculosis han versado sobre la infección tuberculosa, las nuevas técnicas in vitro de detección de interferón gamma, comités de diagnóstico de tuberculosis no bacilífera y pautas de tratamiento sin rifampicina e isoniacida. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hemos destacado los nuevos aspectos en la indicación del tratamiento antibiótico publicados en el Documento de Consenso para el Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC y en la Guía clínica SEPAR-ALAT. En el campo de la fibrosis quística (FQ), resaltamos 3 trabajos: a) relación entre la colonización-infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y la hiperreactividad bronquial; b) respuestas séricas de inmunoglobulinas frente a *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans* en la colonización del aparato respiratorio inferior y su significado clínico, y c) prevalencia de micobacterias ambientales en estos pacientes. En el capítulo bronquiectasias destacó un estudio sobre la relación entre la inflamación sistémica y parámetros de gravedad, y finalmente se revisaron las principales aportaciones de la nueva normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Respiratory Infections Research: a Perspective From the Tuberculosis and Respiratory Infections Area (TIR)

ABSTRACT

Keywords:

Respiratory infections
Pneumonia
Tuberculosis
COPD
Bronchiectasis
Cystic fibrosis

The scientific production of the TIR Area of SEPAR during 2008 is reviewed. In pneumonias, studies on C-reactive protein, procalcitonin and the cytokines as predictive markers of treatment failure are noteworthy, as well as research into the genetic predisposition of the host (polymorphisms of mannose binding lectin) in the prognosis. Among the different activities on tuberculosis in the SEPAR «Tuberculosis and Solidarity» year, was the publication of the new SEPAR guidelines for the «Diagnosis and Treatment of Tuberculosis». The studies into tuberculosis have been on, the tuberculosis infection, the new in vitro techniques for detecting interferon gamma, new non-bacillary tuberculosis diagnostic committees, and treatment schemes without rifampicin and isoniazid. In COPD, we have highlighted new aspects in the indications for antibiotic treatment in the Consensus Document for the antibiotic treatment of acute exacerbations of COPD, and in the SEPAR-ALAT Clinical Guidelines. In the field of cystic fibrosis (CF), we highlight 3 studies: a) association between colonising- *Pseudomonas aeruginosa* induced chronic infection and bronchial hyperreactivity; b) serum immunoglobulins response to *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* in the colonising of the lower respiratory tract and its clinical significance; and c) prevalence of environmental mycobacteria in these patients. In the chapter on bronchiectasis, a study on the relationship between systemic inflammation and severity parameters is highlighted, and finally, the main contributions of the new SEPAR guidelines on the diagnosis and treatment of bronchiectasis.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rmenend@separ.es (R. Menéndez).

Las infecciones respiratorias continúan siendo las más prevalentes en la población general y, además, son la primera causa de muerte de origen infeccioso. Por diferentes fuentes conocemos que ocasionan casi el 30% de los ingresos hospitalarios y producen alta morbilidad y consumo de recursos sanitarios. Las previsiones son que continúen ocasionando un gran número de consultas dado que la pirámide de población se va incrementando con mayor número de ancianos, mayor supervivencia de enfermos debilitados y mayor número de inmunodeprimidos. El Área Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) engloba desde su inicio a miembros de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) con interés por la infección respiratoria en todas sus facetas y en todas sus expresiones: tuberculosis y otras micobacterias, neumonías, infección en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias. No es de extrañar que seamos un grupo numeroso y con expertos reconocidos dentro y fuera de España.

Neumonías

La investigación en el campo de las neumonías que se está desarrollando en la actualidad discurre por el análisis de la respuesta inflamatoria del huésped frente al microorganismo y el valor de los marcadores biológicos. El interés suscitado por los marcadores biológicos en el estudio de la infección respiratoria es muy amplio. Su empleo incluye el diagnóstico de infección, por lo que puede indicarse para la prescripción de antibiótico en neumonías o en la exacerbación de la EPOC¹. Aunque quizá sea en el pronóstico, como marcador de gravedad o muerte, donde se han encontrado resultados más prometedores. La información disponible actual procedente de grupos internacionales y nacionales proviene sobre todo de la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), más fáciles de cuantificar y que proporcionan un reflejo, bastante fiel, de la respuesta inflamatoria.

El fracaso en la respuesta a la infección es un claro determinante del mal pronóstico, de la virulencia del microorganismo, del tratamiento y de las características del paciente, lo que incluye su comorbilidad y su perfil inflamatorio. El análisis del fracaso terapéutico en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un tema del que miembros del TIR son pioneros en Europa y en el mundo, tras la creación del grupo multicéntrico Neumofail, constituido por 14 hospitales. En un paso más en esta línea, Menéndez et al² han publicado recientemente el valor predictor de los marcadores biológicos para fracaso terapéutico. Este estudio analizó la PCR y la PCT como marcadores biológicos y, además, se monitorizó la inflamación sistémica con la medición de citocinas —factor de necrosis tumoral [TNF], interleucina 6 (IL-6), IL 8 e IL 10—, tanto al ingreso como a las 72 h del tratamiento. Los hallazgos confirmaron que a mayor inflamación inicial sistémica, con aumento de IL-6 e IL-8, mayor probabilidad de fracaso terapéutico. Más interesante aún, la persistencia de inflamación tras 72 h de tratamiento fue un claro predictor de mala respuesta terapéutica. Nuestros datos confirman una correlación significativa positiva entre marcadores y citocinas proinflamatorias, aunque distó de ser muy elevada. Con respecto a la predicción de fracaso, el valor diagnóstico encontrado para la PCR mostró una sensibilidad mediana 50% y una especificidad del 70-85%. Destaca su valor predictivo positivo (VPP) relativamente bajo (16-38%) y el valor predictivo negativo (VPN) muy elevado 94-95%. El valor predictor de fracaso de los marcadores difirió ligeramente según si el fracaso era temprano (< 72 h) o tardío. Para el fracaso temprano, ambos marcadores muestran buena capacidad de predicción, para fracaso tardío solamente la PCR. Es posible que la cinética distinta de marcadores condicione estos resultados, lo que está por comprobar en posteriores artículos que, además, analicen su impacto en la estabilidad. Curiosamente, esta mala respuesta y el exceso de inflamación pueden existir en pacientes con un tratamiento adecuado inicial y sin evidencia de resistencias.

Estos hallazgos inciden de forma primordial en la importancia de la respuesta del huésped como un claro determinante del desenlace final. Por ello, despierta un gran interés conocer el efecto de los fármacos antiinflamatorios como los corticoides. A la espera de más publicaciones en este campo, como estudios aleatorizados y en animales de investigación, el mejor conocimiento del efecto antiinflamatorio de los antibióticos proporciona un valor añadido. Así, aunque se conoce desde hace años el efecto antiinflamatorio de los macrólidos³ en la neumonía quizá no se ha explorado lo suficiente, si bien algunos estudios no aleatorizados han destacado que su uso se asocia con mejor pronóstico.

La respuesta del huésped comprende la correcta identificación del microorganismo, la actuación de la respuesta inmunitaria innata, la activación de la inflamación y su resolución. Por ello, una línea de trabajo abierta en esta dirección es conocer la predisposición genética y el papel que los polimorfismos relacionados con esta respuesta pueda desempeñar en su aparición y pronóstico. García-Laorden et al⁴ han publicado sus hallazgos en esta línea. Este grupo ha investigado los polimorfismos de la lectina asociada a manosa en pacientes con neumonía y en un grupo control. La lectina ligada a la manosa se secreta como una proteína de fase aguda que facilita la fagocitosis y activa la vía del complemento tras su unión a los microorganismos. El déficit de esta proteína se asoció a un peor pronóstico de la neumonía, con mayor sepsis e insuficiencia respiratoria. La mortalidad a los 90 días fue significativamente superior en los genotipos XA/O y O/O, que confieren una insuficiencia de esta proteína. Esta mortalidad se confirmó tras ajustar por edad, hospital y enfermedades asociadas. Sin embargo, no se encontró asociación con una mayor susceptibilidad de presentar neumonía.

Tuberculosis

Entre todas las infecciones respiratorias, la tuberculosis (TB) continúa siendo un gran problema de salud mundial. España presenta unas incidencias anuales estimadas por la Organización Mundial para la Salud en torno a los 30/100.000, tasas poco justificables para un país de la Europa Occidental. Esta situación, consecuencia del manifiesto desinterés general en la investigación científica de esta enfermedad, de los escasos recursos económicos y humanos destinados a combatirla, y de la ausencia de un Plan Nacional para el control de la enfermedad, estimuló a la SEPAR a dedicar el año 2008 a la «Tuberculosis y la solidaridad»⁵. Con el objetivo de mejorar el conocimiento sobre la TB, se desarrollaron actividades divulgativas para la población general, colaboraciones con otras organizaciones no gubernamentales, sociedades científicas y organismos internacionales, así como se impulsaron la investigación y la cooperación internacional con algunos países menos desarrollados con elevada prevalencia de TB.

Dentro de esta iniciativa, cabe destacar el relevante papel que tuvo la SEPAR y el área TIR en la elaboración y el consenso del primer Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España⁶. El Ministerio de Sanidad y Consumo constituyó un grupo de expertos en tuberculosis liderado por SEPAR que, en colaboración con otras sociedades científicas, redactó la propuesta que fue presentada y aprobada por la Comisión de Salud Pública del Sistema Nacional de Salud. El objetivo del plan es homogeneizar los criterios básicos que deben cumplir los programas implantados o que se implanten en todo el Estado para el mejor control de la TB.

Otro de los frutos importantes de esta iniciativa fue la publicación de la nueva normativa SEPAR para el «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis»⁷. Los avances científicos, aunque escasos, en el campo del diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad y la infección, así como el profundo cambio demográfico ocurrido en algunas regiones de España en los últimos años, hicieron necesaria la actualización de las recomendaciones previas. La inmigración masiva de personas procedentes de áreas geográficas de elevada endemia tuberculosa ha

obligado a desarrollar nuevas estrategias para afrontar los problemas derivados de esta nueva realidad social. La utilización generalizada de 4 fármacos en la fase de inicio para tratar la TB hasta conocer el resultado del antibiograma, la utilización de las nuevas quinolonas y el linezolid en casos de resistencia o toxicidad, la pauta corta de 3 meses con rifampicina e isoniazida para el tratamiento de la infección tuberculosa, las nuevas técnicas in vitro de detección de interferón gamma (IFN- γ) para el diagnóstico de la infección tuberculosa y las nuevas técnicas genéticas rápidas para la identificación de micobacterias y el estudio de resistencias fueron algunas de las novedades incorporadas a la normativa.

La inmigración no está afectando a la evolución de la TB de la misma manera en las diferentes regiones de España. En un estudio realizado en Málaga⁸ se practicó un cribado tuberculínico a niños de 6 años y la prevalencia de la infección tuberculosa en niños no vacunados fue ligeramente superior a la publicada en otras áreas geográficas (1,16%). Sin embargo, en el grupo de vacunados al nacer, mayoritariamente de origen extranjero, la prevalencia fue del 6,66 o el 1,66% según límite de induración de la tuberculina considerado (10 o 14 mm, respectivamente), cifra inferior a la encontrada en otros estudios publicados previamente. Los autores concluyen que la inmigración difícilmente pueda ser la causa de la mayor prevalencia de TB en esta zona, probablemente debido a que la mayoría de estos inmigrantes proviene de países con baja incidencia de TB.

El diagnóstico de la infección tuberculosa se sigue realizando con la prueba de la tuberculina (PT), una técnica centenaria que mide los milímetros de la reacción cutánea de hipersensibilidad retardada provocada por la inyección del derivado proteico purificado en la dermis. Las limitaciones en cuanto a sensibilidad, especificidad y operabilidad de esta técnica han contribuido a que la cuantificación de la respuesta inmunitaria a partir de la medición del IFN- γ en sangre y otras muestras biológicas por medio de las técnicas in vitro haya despertado mucho interés en los investigadores. La utilización de antígenos presentes en la región RD1 (ESAT-6 y CFP-10) del bacilo de la TB, ausentes en la mayoría de las micobacterias ambientales y en el *Mycobacterium bovis* (BCG) confieren a estas pruebas una potencial utilidad en la diferenciación de los falsos positivos de la PT de la verdadera infección tuberculosa. El estudio de Domínguez et al⁹ comparó Quantiferon Gold en tubo (QFN-G-IT), T-SPOT.TB y la PT en 626 individuos con TB activa, expuestos a la TB o con riesgo de infección tuberculosa. Los investigadores encontraron una buena concordancia entre ambas técnicas in vitro (83,2%), una mayor sensibilidad para el T-SPOT.TB comparado con el QFN-G-IT y, en ambos, una menor afectación de los resultados por la presencia de vacunación con BCG comparada con la PT. Los autores sugieren que estas técnicas podrían evitar tratamientos de la infección tuberculosa innecesarios por resultados falsos positivos de la PT en especial en individuos vacunados.

El diagnóstico de TB puede ser complejo, requerir exploraciones complementarias y una dilatada experiencia clínica para interpretar sus resultados y establecer un diagnóstico definitivo. Sevy Court et al¹⁰ describieron la experiencia cubana, donde todos los casos sospechosos de TB con baciloscopia de esputo negativa, sospecha de TB extrapulmonar o pacientes con problemas terapéuticos son presentados a una comisión de diagnóstico integrada por un grupo multidisciplinario de médicos expertos encargados de esclarecer el diagnóstico y autorizar el tratamiento específico. La comisión ha logrado mejorar la calidad de los diagnósticos y disminuir el número de tratamientos empíricos.

La tuberculosis se sigue tratando con los mismos 4 fármacos de primera línea, pero cada vez son más las situaciones en que se requiere la utilización de pautas alternativas con fármacos de segunda línea, más tóxicos, caros y menos eficaces. En una revisión¹¹ de 85 casos (35% inmigrantes) en los que hubo que prescindir de rifampicina o de isoniazida por toxicidad (53%), resistencia (39%) o interacción farmacológica (8%), los autores encontraron que la evolución de

la TB fue satisfactoria en el 77%, con unas toxicidades hepática del 7% y ocular del 10%, y una mortalidad del 5%. Estos resultados ponen de manifiesto que, pese a la escasez de nuevos fármacos para tratar la TB, la utilización de pautas adecuadas en manos de especialistas expertos en TB, con un buen seguimiento clínico y una intensa vigilancia del tratamiento puede llegar a curar formas de TB de muy difícil manejo incluidas las multirresistentes.

Infección en la EPOC

La importancia y las implicaciones que tiene la agudización de origen infeccioso en la EPOC han motivado la elaboración y publicación en la revista ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA de tres documentos de consenso en los últimos 8 años, donde han colaborado con la SEPAR otras sociedades médicas (SEQ, SEMI, SEMG, SEMERGEN, SEMES y SEMFyC). Cada documento incorpora al documento anterior novedades respecto a los nuevos antimicrobianos y establece diferentes grupos de pacientes, según la comorbilidad y la probabilidad de infección por microorganismos no habituales, con el fin de ofrecer pautas de tratamiento empírico más eficaces. En el año 2000 se elaboró un documento de consenso y, 3 años más tarde, se publica el siguiente ante la aparición en el mercado de nuevos antimicrobianos como los cetólidos (telitromicina) y la actividad de levofloxacino frente a la *Pseudomonas aeruginosa*. En 2008 se publica un último documento de consenso¹², que aporta nuevos aspectos en la indicación del tratamiento antibiótico, las tasas de resistencia de los principales patógenos frente a los antibióticos recomendados en las normativas previas y además recoge la experiencia obtenida en los últimos años con el empleo de fluoroquinolonas, la amoxicilina-ácido clavulánico de liberación retardada y las cefalosporinas orales de tercera generación, con elevada actividad frente a cepas de neumococo resistente a penicilina.

La EPOC es, por su prevalencia y mortalidad, un problema importante de salud y se la considera la cuarta causa de defunción en todo el mundo. La exacerbación de esta enfermedad representa un motivo frecuente de consulta, tanto en atención primaria como en especializada y en los servicios de urgencias, y supone el 2% de todas las urgencias y, de ellos, hasta el 40% requieren ingreso hospitalario¹³. Se estima que el origen de las exacerbaciones es de etiología infecciosa en un 75%; las bacterias son las causantes en más del 50% y principalmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydia pneumoniae*. Sin embargo, en el paciente con EPOC grave pueden estar implicadas otras bacterias, como *P. aeruginosa*. En el resto de los casos, las infecciones son de origen viral y, en ocasiones, asociadas a bacterias. Otras causas de agudización no infecciosa se atribuyen a la exposición de polución ambiental, humo de tabaco, alergia o irritación química, abandono de la medicación de la EPOC o tromboembolismo pulmonar, entre otras.

Se ha demostrado que las exacerbaciones provocan un efecto negativo sobre la progresión de la enfermedad, con un incremento de la mortalidad relacionada con la frecuencia y gravedad de esos eventos, como reflejan diferentes estudios que observaron que tres o más agudizaciones al año implicaban un riesgo de muerte 4 veces superior. Por otra parte, el tipo de microorganismos involucrados varía dependiendo del grado de obstrucción bronquial y del tratamiento antibiótico, de forma que a medida que se incrementa la gravedad de ésta y el número de tratamientos antibióticos previos, aumenta la probabilidad de presentar infección por *P. aeruginosa* y, ocasionalmente, enterobacterias con factores de resistencia añadidos (producción de betalactamasas de amplio espectro).

El problema a la hora de establecer una etiología infecciosa en la agudización de la EPOC radica en que hasta el 50% de estos pacientes presentan microorganismos en las vías aéreas bajas, incluso en la fase estable de su enfermedad, como revelan estudios en el esputo y en muestras obtenidas mediante técnicas broncoscópicas, como el

aspirado bronquial y el cepillo protegido. Este hecho dificulta establecer con fiabilidad si su aislamiento representa realmente la causa de la agudización o responde a una colonización y coincide con una exacerbación de causa no infecciosa. Por otra parte, en la práctica clínica, el diagnóstico infeccioso se establece en la mayoría de las ocasiones con el criterio de la purulencia del esputo, acompañado de un incremento de la tos, el volumen del esputo o de la disnea¹⁴. De hecho, aunque se ha constatado que existe una buena correlación entre la purulencia del esputo y el aislamiento de bacterias patógenas en estos pacientes, en la actualidad no se dispone de ningún marcador clínico o biológico que identifique con total certeza la etiología infecciosa de la exacerbación.

Recientes publicaciones han constatado que la PCR y la PCT plasmáticas podrían ser marcadores de infección bacteriana, ya que han hallado valores significativamente más elevados en este tipo de infecciones. Concretamente, la PCT ha mostrado una mayor sensibilidad y especificidad que la PCR para diferenciar la infección bacteriana de la infección viral o de procesos inflamatorios de naturaleza no infecciosa¹. Pese a los resultados prometedores de diversos estudios con marcadores biológicos, existen limitaciones que no permiten su aplicación clínica sistematizada. Sin embargo, representa un campo de investigación interesante que permitiría, en caso de ser confirmado, establecer pautas terapéuticas específicas y no empíricas, ajustadas a la etiología infecciosa de la agudización. Aportarían, además, mayor información si pudieran establecer un valor pronóstico en las agudizaciones, los fracasos terapéuticos o la mortalidad.

La decisión de iniciar un tratamiento antibiótico se establece de forma empírica con los criterios antes mencionados; sin embargo, la eficacia de esta medida es controvertida, ya que diversos estudios y metaanálisis no demuestran, al menos de forma fehaciente, un beneficio real del tratamiento antibiótico en todos los casos. Por todo ello, el último documento de consenso establece una clasificación de la agudización de los pacientes con EPOC en dos grupos, en función de 4 parámetros: a) la edad del paciente (65 años); b) el grado de obstrucción bronquial ($FEV_1 < 50\%$); c) la presencia de comorbilidad, y d) la existencia de factores de riesgo para *P. aeruginosa*, establecida por la administración de antibiótico en los últimos 3 meses, o en 4 o más ocasiones en el último año. En función de la combinación de estos parámetros se pretende identificar a los pacientes con un riesgo incrementado para estos microorganismos y se proponen diferentes opciones antibióticas con el fin de conseguir un tratamiento empírico inicial lo más aproximado posible a cada situación. Se recomienda realizar un estudio microbiológico de una muestra respiratoria en los pacientes con EPOC agudizada que requieran hospitalización y que presenten factores de riesgo para microorganismos no habituales o resistentes, en los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y sometidos a ventilación mecánica, y en los pacientes en los que ha fracasado el tratamiento empírico. Se identifican como factores de riesgo en estos casos: tratamiento antibiótico en los últimos 4 meses, terapia prolongada con esteroides, más de 4 agudizaciones al año y/u obstrucción bronquial al flujo aéreo muy grave ($FEV_1 < 30\%$).

De forma abreviada, se recomiendan los siguientes antibióticos en el tratamiento empírico inicial¹³:

1. Amoxicilina-ácido clavulánico o cefditoren en el grupo con EPOC de grado leve o moderado ($FEV_1 > 50\%$) que no presenten comorbilidad.

2. Moxifloxacino o levofloxacino como primera opción, y amoxicilina-ácido clavulánico como alternativa, en EPOC leve-moderada con comorbilidad y en EPOC grave o muy grave ($FEV_1 < 50\%$) pero sin factores de riesgo para *P. aeruginosa*.

3. Finalmente, se recomienda levofloxacino, ciprofloxacino o betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* en la EPOC grave o muy grave con riesgo de infección por *P. aeruginosa*.

Otro aspecto importante en el tratamiento de la EPOC se dirige hacia la prevención de las agudizaciones infecciosas mediante la administración de vacunas. La vacunación antigripal ha mostrado que, en pacientes con EPOC mayores de 65 años, reduce la frecuencia de ingresos hospitalarios por causa infecciosa, así como el número de agudizaciones y la mortalidad. Su uso está recomendado en los pacientes con EPOC, si bien las evidencias de su beneficio son más limitadas en menores de 65 años. La vacuna antineumocócica ha demostrado ser eficaz para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva y se recomienda en mayores de 65 años y en pacientes con EPOC.

Bronquiectasias

En las bronquiectasias existe una distorsión de las vías aéreas que produce tos, expectoración e infecciones respiratorias recurrentes. Cualquiera que sea la etiología, en las bronquiectasias hay un círculo vicioso de inflamación e infección que perpetúa la sintomatología y las manifestaciones clínicas. Cada vez se dispone de un mayor número de publicaciones que investigan el papel de la infección y la inflamación en el desarrollo de las bronquiectasias, por lo que es lógico que en el último año haya habido publicaciones importantes en nuestro país llevadas a cabo por miembros del grupo TIR de la SEPAR.

En la fibrosis quística (FQ), la hiperreactividad bronquial (HRB) es un hallazgo común y el papel que puede ejercer la infección no está totalmente esclarecido. Valverde-Molina et al¹⁵, en un grupo de pacientes con FQ, investigaron la relación entre la colonización-infección crónica por *P. aeruginosa* y la HRB. Para ello realizaron la prueba de provocación con histamina, estudio de atopia y colonización-infección crónica por *P. aeruginosa* a un grupo de 32 pacientes con FQ. Encontraron HRB en 9 (28,1%), todos ellos con colonización-infección crónica por *P. aeruginosa*. Demostraron atopia en 17 pacientes pero sólo en 3 de los 9 con HRB. La HRB se asoció con la colonización-infección crónica por *P. aeruginosa*, pero no con la atopia. Entre los pacientes sin atopia, la colonización se asoció significativamente a HRB. Los resultados del estudio indican que en pacientes con FQ la HRB se relacionaba con la colonización-infección crónica por *P. aeruginosa*, y que ésta es un factor de riesgo de HRB más importante que la atopia.

En los pacientes con FQ es frecuente la colonización por *Aspergillus fumigatus* (9-75%) y también por *Candida albicans*. Máiz et al¹⁶ analizaron las respuestas séricas inmunitarias de inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina M (IgM) frente a *A. fumigatus* y *C. albicans* en pacientes con FQ. El objetivo era determinar si el cultivo de las secreciones respiratorias refleja de forma fidedigna la colonización del aparato respiratorio inferior por estos hongos y su significado clínico. Para ello estudiaron de forma prospectiva a 66 pacientes con FQ y 15 controles sanos, y encontraron que las concentraciones de IgG, IgA e IgM frente a *A. fumigatus* y *C. albicans* estuvieron más elevadas en el grupo con FQ que en el grupo control. Concluyen que, como respuesta a la elevada colonización del aparato respiratorio inferior por *A. fumigatus* y *C. albicans*, los pacientes con FQ presentan respuestas séricas elevadas de IgG, IgA e IgM frente a estos hongos. No hubo correlación entre el hallazgo de *A. fumigatus* en las secreciones respiratorias y las respuestas inmunitarias séricas frente al hongo, al contrario de lo que encuentran en el caso de *C. albicans*. Con este dato, los autores piensan que en los pacientes con FQ el cultivo de esputos y aspirados orofaríngeos no sirve para evaluar la colonización del aparato respiratorio inferior por *A. fumigatus*, pero sí por *C. albicans*. Por último, la presencia de estos hongos en muestras respiratorias no fue un factor de riesgo para un mayor deterioro respiratorio.

Martínez-García et al¹⁷ investigaron la relación existente entre la presencia de inflamación sistémica y los diferentes parámetros de gravedad en pacientes con bronquiectasias. Como marcador de inflamación sistémica analizaron las concentraciones plasmáticas de

TNF- α (pTNF- α). Para ello estudiaron a 68 pacientes con bronquiectasias clínicamente estables y 19 controles sanos, y demostraron una mayor concentración de pTNF- α en los pacientes que en los controles. Los valores de pTNF- α se correlacionaron con otros parámetros de inflamación sistémica, como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la PCR y el porcentaje de neutrófilos periféricos. Asimismo, los pacientes con concentraciones elevadas de pTNF- α presentaron una mayor extensión de la enfermedad, una mayor probabilidad de presentar insuficiencia respiratoria y un mayor porcentaje de colonizaciones por *P. aeruginosa*. Concluyen que las concentraciones elevadas de pTNF- α se asocian a varios parámetros comúnmente utilizados para valorar la gravedad en pacientes con bronquiectasias. Sin embargo, en este estudio otros marcadores de inflamación sistémica, como el fibrinógeno, la PCR o la VSG, sólo se correlacionaron de forma ligera (o no se correlacionaron, como en el caso de la IL-8) con estos parámetros en las bronquiectasias, por lo que parece que la pTNF- α se asocia de forma más estrecha que otros marcadores de inflamación sistémica.

Entre las publicaciones de miembros del Área TIR sobre bronquiectasias (BQ), destaca la normativa sobre el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad¹⁸. Se hace especial hincapié en la búsqueda de la etiología de la enfermedad con el fin de realizar el tratamiento más específico posible. Según las recomendaciones, además se debe investigar la existencia de colonización bronquial, la función pulmonar, la inflamación existente en el árbol bronquial, el daño de estructuras pulmonares, el estado nutricional y la calidad de vida. Definen el objetivo del tratamiento como mejorar la clínica y detener la progresión, y lo basan en el tratamiento etiológico, de la infección aguda y crónica, en el drenaje de secreciones y en el tratamiento de las complicaciones. La pauta de administración del antibiótico depende del control de la infección, que se comprueba con el color del esputo y la disminución de las agudizaciones. Recomiendan los antibióticos inhalados en la infección bronquial crónica sin respuesta clínica o con efectos secundarios al antibiótico oral, en la causada por *Pseudomonas*., en la causada por microorganismos resistentes a los antibióticos orales y en la colonización inicial por *Pseudomonas*. Las recomendaciones incluyen el grado de evidencia científica. El diagnóstico lo basan en la tomografía computarizada (TC) de alta resolución sin contraste en los pacientes en los que se sospecha su existencia por manifestaciones clínicas sugerentes. La normativa se acompaña de excelentes tablas y algoritmos relacionados con el estudio de la etiología y los procedimientos diagnósticos, así como del tratamiento en el que se incluyen recomendaciones prácticas sobre la terapia inhalada. Todo ello la convierte en una completa y excelente normativa.

Girón et al¹⁹ evaluaron la prevalencia de micobacterias ambientales (MA) en pacientes con fibrosis quística (FQ), para lo que realizaron un estudio prospectivo de 2 años de duración en pacientes con FQ mayores de 6 años. Recogieron muestras respiratorias cada 6 meses, efectuando una tinción de auramina-rodamina, además de cultivos en medio sólido y líquido. Si se detectaba una tinción o cultivo positivo para MA, se recogían 1 o 2 esputos más y se hacía un seguimiento estricto (vigilancia de deterioro clínico, TC según juicio clínico) para valorar la necesidad de tratamiento específico. Participaron en el estudio 220 pacientes y se encontraron micobacterias en 17 pacientes (7,72%); las MA aisladas fueron *M. avium complex*¹⁰, *M. abscessus*⁶ y *M. fortuitum*¹. Se indicó tratamiento específico en 9 pacientes con más de un aislamiento. No hubo diferencias entre las variables clínicas de los pacientes con y sin aislamientos de MA. Los autores concluyen que la prevalencia de MA en pacientes con FQ no fue muy alta (7,72%) y fue más baja que la descrita en la literatura

médica (si bien ésta varía entre el 7 y el 24%), lo cual es interpretado por los autores como debido a la interferencia de la azitromicina en el crecimiento de MA (lo estaban tomando un 24%); no existe este tratamiento para la inflamación en los estudios realizados previamente de asociación de MA y FQ. Recomiendan vigilar estrechamente a los pacientes con aislamientos de MA. En definitiva, es un artículo original que demuestra que en pacientes con FQ se debe de vigilar la posible existencia de MA y seguir clínicamente a los que la presenten con la finalidad de iniciar el tratamiento oportuno.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Soler Porcar N. Marcadores biológicos en las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): ¿nos ayudan en la decisión de utilizar antibióticos? Arch Bronconeumol. 2008; en prensa.
- Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. Thorax. 2008;63:447-52.
- Girón RM, Ancochea J. Macrólidos, no sólo antibióticos. Arch Bronconeumol. 2008; 44:229-32.
- García-Laorden MI, Sole-Violan J, Rodríguez de Castro F, Aspa J, Briones ML, García-Saavedra A, et al. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:368-74.
- Caylà JA, Caminero JA, Ancochea J. Tuberculosis y solidaridad. Arch Bronconeumol. 2008;44:657-9.
- Grupo de Trabajo del Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Madrid: Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008; 44:546-61.
- Del Río G, Perea-Milla E, Romero J, González Canóniga A, Muñumel Alameda B, Martín Cabello O, et al. Prevalencia de infección por tuberculosis en una población escolar mediterránea (con y sin vacunación antituberculosa). Arch Bronconeumol. 2008;44:75-80.
- Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. Clin Vaccine Immunol. 2008;12:168-71.
- Sevy Court J, Machado Molina D, Armas Pérez L, Peralta Pérez M, Carreras Corzo L, Sánchez de la Osa R, et al. Una alternativa para mejorar el diagnóstico de la tuberculosis con baciloscopia negativa y otros problemas broncopulmonares en Cuba. Arch Bronconeumol. 2008;44:604-10.
- Tost JR, Vidal R, Maldonado J, Caylà JA. Efectividad y tolerancia de las pautas de tratamiento antituberculoso sin isoniacida y/o rifampicina. Análisis de 85 casos. Arch Bronconeumol. 2008;44:478-83.
- Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguirrón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de Consenso 2007. Arch Bronconeumol. 2008;44:100-8.
- De Miguel Díez J. Variaciones locales en el tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44:287-9.
- Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
- Valverde-Molina J, Sánchez-Solís M, Pastor-Vivero MD, García-Marcos L. Asociación entre colonización-infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* e hiperreactividad bronquial en pacientes con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2008;44:180-4.
- Máiz L, Cuevas M, Lamas A, Sousa A, Quirce S, Suárez L. Aspergillus fumigatus y Candida albicans en la fibrosis quística: significado clínico e inmunorrespuestas séricas específicas de inmunoglobulinas G, A y M. Arch Bronconeumol. 2008; 44:146-51.
- Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Carratalá A, Yago M, et al. Bronquiectasias, inflamación sistémica y factor de necrosis tumoral alfa: factores asociados. Arch Bronconeumol. 2008;44:8-14.
- Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008;44:611-22.
- Girón RM, Máiz L, Barrio I, Martínez MT, Salcedo A, Prados C. Estudio multicéntrico de prevalencia de micobacterias ambientales en pacientes con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2008; 45:679-84.