

La cantidad eliminada puede ser muy variable y su etiología múltiple. En la actualidad las causas más frecuentes parecen ser la bronquitis y los tumores pulmonares de los que son un marcador importante. La tuberculosis es otra causa aún a tener en cuenta, lo que obliga a realizar, entre las exploraciones iniciales, tinciones para BAAR. Otras causas a considerar son infecciones por hongos, abscesos y neumonías bacterianas, infartos pulmonares y, con menos frecuencia, estenosis mitral, síndrome de Goodpasture, cuerpos extraños endobronquiales, adenoma bronquial, fístulas arteriovenosas, síndrome de Wegener, linfangioleiomiomatosis y coagulopatías. Además, no debe olvidarse obtener una buena muestra representativa de las vías respiratorias inferiores para cultivo bacteriano y tinción de Gram<sup>5</sup>. En el caso que nos ocupa esto fue definitivo para establecer el diagnóstico.

Dos biogrupos de la especie *Serratia marcescens* tienen la propiedad de sintetizar el pigmento prodigiosina, de color rojo e insoluble en agua. Su producción y coloración depende en parte de las condiciones del cultivo, oscilando entre color naranja y magenta. No se produce en situaciones de anaerobiosis. Esta especie tiene una resistencia antibiótica variable, pero casi constante a las polimixinas. Se encuentra en el medio ambiente, agua y desechos y es patógena oportunista para el hombre, con importancia en los brotes nosocomiales<sup>6</sup>. El papel de las cepas pigmentadas de *Serratia marcescens*, para teñir diferentes productos y relacionarlos con la presencia de sangre, arranca desde las primeras descripciones de esta bacteria, a la que se le atribuyó propiedades milagrosas (*Bacillus prodigiosus*). En las revisiones bibliográficas de los últimos años, hemos hallado escasas citas a su papel como elemento capaz de teñir secreciones y que lleve a confusión con sangre.

En este caso se daban circunstancias adecuadas para una invasión importante bacteriana, bronquiectasias y una posible neumococosis, que probablemente facilitaron la colonización y la bronquitis por *Serratia marcescens*. El esputo primario, que afortunadamente era representativo de vías bajas, con escasas células epiteliales de la boca y abundantes leucocitos, demostró un crecimiento abundante y casi único de esta cepa pigmentada de *Serratia marcescens*. Queremos destacar, en primer lugar, la importancia de demostrar, ante una posible hemoptisis, en especial si es de poca intensidad, la presencia verdadera de sangre y, en segundo lugar, pensar en posibles agentes que tiñan las secreciones. El cultivo bacteriano de una muestra respiratoria representativa debe figurar entre las exploraciones de realización obligada.

**J.E. Hurtado Ayuso, R. Otero Candelera  
y C. López Casanova<sup>a</sup>**  
Servicio de Microbiología.  
<sup>a</sup>Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.

1. Plaza V, Serra-Batllés, J, Falcó M, J. Brugués. ¿Han variado las causas de hemoptisis? Análisis de 213 pacientes sometidos a exploración fibrobroncoscópica. Arch Bronconeumol 1995; 31: 323-327.

2. Santiago S, Tobias J, Williams AJ. A reappraisal of causes of hemoptysis. Arch Intern Med 1991; 151: 2.449-2.451.
3. Guines MG, Beacher JR, Harkin TJ et al. High-resolution CT/broncoscopic correlation. Chest 1994; 105: 1.155-1.162.
4. Johnson CC, Finegold SM. Pyogenic bacterial pneumonia, lung abscess and empyema. En: Murray JF, Nadel JA, editores. Respiratory medicine. Filadelfia: W.B. Saunders, 1994; 1.036-1.093.
5. Weinberger SE, Braunwald E. Cough and hemoptysis. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Fauci AS et al, editores. Harrison's principles of internal medicine (14.<sup>a</sup>). Nueva York: McGraw-Hill 1998; 194-198.
6. Grimont PAD, Grimont F. *Serratia*. En: Krieg NR, Holt JG, editores. Bergey's manual of systematic bacteriology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984; 1: 477-484.

### VEMS y conductancia específica (SGaw) en la valoración de la prueba de provocación bronquial inespecífica con metacolina

**Sr. Director:** El VEMS es el parámetro funcional habitualmente empleado para valorar la respuesta en los tests de provocación inespecífica a la inhalación de metacolina en el diagnóstico de sospecha de asma bronquial. Asimismo, se ha utilizado la resistencia específica de vías aéreas (SRaw) o, más frecuentemente, la SGaw. Los niveles de positividad habitualmente utilizados son un descenso del 20% en el VEMS y de un 35% en la SGaw. No existe evidencia de la superioridad de uno de estos parámetros sobre el otro<sup>1</sup>, ni criterios para, eventualmente, seleccionarlos en virtud de determinados objetivos<sup>2-6</sup>.

Para comprobar si estos parámetros son realmente comparables, hemos analizado los resultados de 224 pruebas consecutivas de metacolina en las que se midieron, además de otros datos, el VEMS y la SGaw. En las pruebas positivas en que el VEMS descendió, en algún nivel de dosis, el 20% o más, comparamos los valores del VEMS y la SGaw, en porcentaje del valor basal, a todos los niveles de metacolina administrados.

En la figura 1 representamos los resultados obtenidos. Se observa que la SGaw tiene tendencia a disminuir más que el VEMS, pero la respuesta de ambos es muy variable. A todos los descensos del VEMS de iguales o mayores del 20%, corresponden descensos de iguales o superiores al 35% de la SGaw (cuadrante A), siendo positivas las pruebas según ambos criterios. En cambio, en muchos casos antes de producirse un descenso del 20% en el VEMS, la SGaw ha descendido más del 35% (cuadrante B), siendo positiva la prueba para este parámetro pero no para el VEMS.

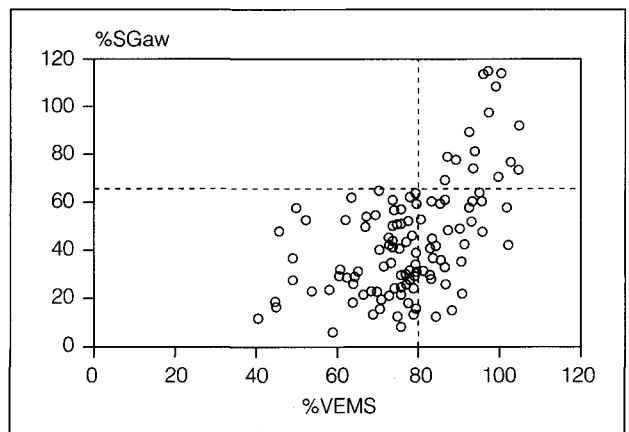
La línea de mejor ajuste sería curva, con la concavidad hacia el eje de %SGaw, y correría a la línea del 80% del VEMS (el 20% de descenso) claramente por debajo de la línea del 65% (un 35% de descenso) de la SGaw.

Las diferencias se deben, muy probablemente, al nivel de respuesta de la vía aérea (vías altas o bajas) a la metacolina, y hay que considerar que estos dos parámetros se influyen, al menos en parte, por mecanismos distintos y, en consecuencia, los resultados obtenidos, empleando uno u otro, no pueden considerarse equivalentes.

**A. de Vega Gómez, F. Payo Losa  
y L. Palenciano Ballesteros**

Servicio de Fisiología Respiratoria. Instituto Nacional de Silicosis. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

1. Orehek JJ, Gayraud P, Grimaud C. Effect of maximal respiratory manuevres on bronchial sensitivity of asmatic patients as compared to normal people. Br Med J 1975; 1: 123-125.
2. Boushey HA, Holtzman MH, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 389-412.
3. Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Guidelines for standardization of bronchial challenges with nonspecific bronchoconstricting agents. Bull Eur physiopathol Respir 1983; 19: 495-514.
4. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Airway responsiveness. Standardized challenged testing with pharmacological, physical and sensitivity stimuli in adults. Eur Respir J 1993; 6 (Supl 16): 53-83.



**Fig. 1. Valores de VEMS y SGaw en porcentaje del basal después de la inhalación de metacolina.**

5. Cropp GJA, Berstein IL, Boushey HA. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *ATS News Spring* 1980; 11-19.
6. Valencia Rodríguez A, Casan Clará P, Perpiñá Tordera, Sebastián Gil MD. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 36-44.

## Toxicidad pulmonar por ciclofosfamida

**Sr. Director:** El primer caso de toxicidad pulmonar por ciclofosfamida fue descrito en 1967 por Andre et al<sup>1</sup>. Desde entonces, se han publicado unos 20 casos bien documentados de esta entidad<sup>2</sup>. Desafortunadamente, en la mayoría de las ocasiones los pacientes recibieron tratamiento conjunto con otros fármacos con potencial toxicidad pulmonar como la vincristina, el metotrexato, o fueron irradiados por padecer una enfermedad de Hodgkin, lo que dificulta la valoración de la contribución específica de la ciclofosfamida en la toxicidad pulmonar<sup>2,4</sup>. Presentamos el caso de un sujeto diagnosticado de glomerulonefritis rápidamente progresiva tratado con ciclofosfamida y prednisona que desarrolló toxicidad pulmonar inducida por ciclofosfamida.

Varón de 52 años de edad, remitido a nuestro hospital, para valoración por infiltrados pulmonares bilaterales e insuficiencia respiratoria. Como antecedentes refería tabaquismo de 50 paquetes/año. Seis meses antes fue diagnosticado de insuficiencia renal crónica (creatinina sérica 1,8 mg/dl y BUN 30 mg/dl), objetivándose por biopsia renal una glomerulonefritis rápidamente progresiva sin evidenciar signos de vasculitis. Se instauró tratamiento con prednisona (90 mg/día) y ciclofosfamida (150 mg/día). A los 75 días del inicio del tratamiento, cuando recibía dosis de prednisona de 60 mg a días alternos, de ciclofosfamida de 30 mg a días alternos, junto con bolos mensuales de 1 g de ciclofosfamida, comenzó a presentar disnea progresiva, tos con escasa expectoración y sensación dis-

térmica con febrícula de 37,2 °C. En la exploración física destacaban crepitantes difusos en ambos campos pulmonares. El hemograma evidenció la presencia de 18.470 leucocitos con neutrofilia; hemoglobina de 12 g/dl y hematocrito del 37%. La bioquímica evidenció una creatinina de 3,2 mg/dl, BUN de 51 mg/dl, siendo el resto normal. La gasometría arterial respirando aire ambiente fue PO<sub>2</sub> de 60 mmHg, PCO<sub>2</sub> de 27 y pH de 7,37. La serología autoinmune (ANCAS, ANAS, anti-ADN, antimembrana basal) fue negativa. La radiografía de tórax y la TAC torácica evidenciaron un patrón intersticial bilateral difuso (fig. 1). Los estudios serológicos para atipias y virus fueron negativos. Los hemocultivos fueron también negativos. En el lavado broncoalveolar no se evidenciaron patógenos. La biopsia transbronquial demostró la existencia en los conductos alveolares de un material mixoide de carácter reparativo, en vías de organización junto con desestructuración alveolar, numerosas atipias celulares y engrosamiento intersticial (fig. 2). Ante la sospecha de toxicidad pulmonar por ciclofosfamida se aumentó la dosis de prednisona a 60 mg/día y se suspendió el primer fármaco. A los 2 meses se objetivó una mejoría clínica con desaparición de la tos y de la disnea, manteniendo cifras de creatinina de 1,54 con un BUN de 39 mg/dl. La TAC torácica evidenció una ligera mejoría persistiendo un patrón intersticial fino difuso y la biopsia transbronquial demostró cambios mínimos fibrosos e inflamatorios inespecíficos. Las pruebas funcionales respiratorias revelaron: TLC de 4,96 l (86%), FEV<sub>1</sub> de 2,81 l (98%), FVC de 3,52 (100%), FEV<sub>1</sub>/FVC de 103%, DLCO<sub>sb</sub> de 42% y KCO de 42%. La gasometría arterial respirando aire ambiente fue PO<sub>2</sub> de 87 torr, PCO<sub>2</sub> de 33 torr y pH de 7,4.

La ciclofosfamida es un agente citotóxico ampliamente utilizado en el tratamiento de procesos malignos e inflamatorios como colagenopatías autoinmunes, glomerulonefritis y en la granulomatosis de Wegener<sup>1-3</sup>. La incidencia de toxicidad pulmonar es reducida, probablemente inferior al 1%<sup>5</sup> y el riesgo parece ser dosis-dependiente, aunque se han descrito casos que desarrollaron una fibrosis intersticial tras la administración de tan sólo

150 mg del fármaco<sup>3</sup>. Varios estudios sugieren que la administración concomitante de oxígeno produce un efecto sinérgico en la inducción de la toxicidad pulmonar. La radioterapia igualmente parece tener un efecto sinérgico<sup>2</sup>. El mecanismo por el que se produce la toxicidad pulmonar no es completamente conocido, aunque se sospecha que el fármaco puede actuar de forma directa originando alteraciones estructurales y/o de forma indirecta desencadenando mecanismos inmunológicos<sup>6</sup>. Los hallazgos patológicos en la toxicidad pulmonar por ciclofosfamida consisten en exudados intraalveolares en vías de organización, fibrosis y la presencia de células epiteliales alveolares citológicamente atípicas<sup>6</sup>. La evolución de la enfermedad pulmonar es más a menudo subaguda que crónica, aunque el intervalo de tiempo entre la instauración del tratamiento y el desarrollo de los síntomas es muy variable, oscilando de semanas a años. Los síntomas principales consisten en tos y disnea de esfuerzo, y en un 50% de los casos puede existir un proceso febril. Malik et al<sup>7</sup> describieron dos formas clínicas de presentación. La neumonitis de comienzo precoz (aparece entre el primer y sexto mes desde la instauración del tratamiento), que es reversible y responde al tratamiento con corticoides, y una forma de comienzo más tardío que cursa con engrosamiento pleural, fibrosis pulmonar y presenta una evolución progresiva a pesar del tratamiento esteroide. El estudio de la función ventilatoria suele revelar la existencia de un trastorno ventilatorio restrictivo y una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. La radiografía de tórax suele demostrar un patrón reticulonodular difuso de predominio basal, a veces con un componente de los espacios aéreos. El diagnóstico de la toxicidad pulmonar por ciclofosfamida es por exclusión<sup>6</sup>. La interrupción del tratamiento con ciclofosfamida junto con la administración de corticoides produce la reversión de las lesiones en aproximadamente el 50% de los pacientes<sup>6</sup>. En el paciente el tratamiento concomitante con corticoides no evitó el desarrollo de una fibrosis pulmonar; sin embargo, el diagnóstico precoz con la supresión de la ciclofosfamida produjo una mejoría clínica y radiológica significativa. Creemos que la realización pre-



Fig. 1. TAC torácica. Evidencia un patrón intersticial bilateral difuso.

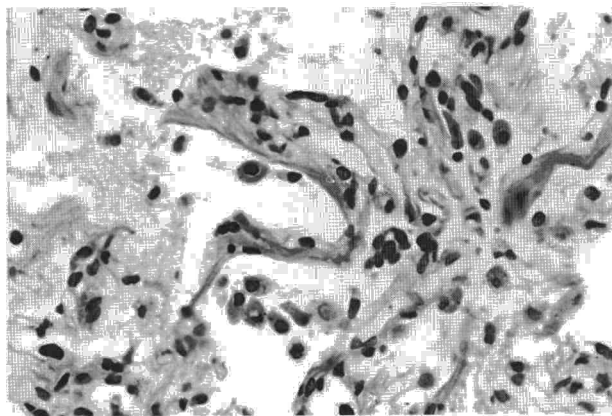


Fig. 2. Biopsia transbronquial que demuestra la existencia en los conductos alveolares de un material mixoide de carácter reparativo, en vías de organización junto con desestructuración alveolar, numerosas atipias celulares y engrosamiento intersticial (hematoxilina-eosina,  $\times 250$ ).