

## Expertos Invitados

### RESULTADOS DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR CRONICA DE ALTO RIESGO



Columnista Experto de SIIC

**Dr. Josep Lluís Clua Espuny y colaboradores**

Director Equipo de Atención Primaria. Medicina Familiar y Comunitaria, Gestión y Calidad., Tortosa, España

#### Introducción

El progresivo envejecimiento de la población y el incremento de la prevalencia de la fibrilación auricular crónica (FAC) aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica en unas cinco veces el de la población general. El tratamiento anticoagulante oral (TAO) estandarizado mediante el uso del INR entre 2 y 3 demostró ser efectivo tanto en la prevención primaria –al reducir el riesgo anual de presentar un accidente cerebrovascular (ACV) en un 68%<sup>1</sup>– como en la prevención secundaria, con una reducción del 47%<sup>2</sup> en el riesgo de todos los tipos de enfermedad tromboembólica.

No obstante, el beneficio de la prevención varía ampliamente según la presencia o no de determinados factores de riesgo. Su coexistencia con la FAC permite estratificar los pacientes en categorías de riesgo. Aquellos pacientes incluidos en la categoría de alto riesgo<sup>3,4</sup> son los que más pueden beneficiarse del TAO. A pesar de la evidencia, en diversos estudios<sup>5-8</sup> se observó una subutilización del TAO, de modo que sólo lo recibiría un 21% de los pacientes de riesgo sin contraindicaciones.

Finalmente existe un creciente interés en la atención primaria por asumir el control del TAO como un servicio que confiere valor añadido al seguimiento de estos pacientes sin pérdidas en la seguridad o fiabilidad de los controles.<sup>9,10</sup>

Los objetivos del presente trabajo son conocer: la prevalencia de la fibrilación auricular crónica de alto riesgo (FACar), el porcentaje de pacientes con FACar con tratamiento anticoagulante oral, comparar los resultados en los *International Normalise d Ratio* (INR) practicados en el hospital con los realizados en el centro de atención primaria (CAP) y calcular la efectividad teórica conseguida en la prevención de enfermedad tromboembólica.

#### Material y métodos

Es un estudio descriptivo, multicéntrico, por selección al azar y retrospectivo de la población mayor de 64 años atendida en cualquiera de las nueve áreas básicas de salud (ABS) del *Servei d'Atenció Primària Terres de l'Ebre* del *Institut Català de la Salut* y con alguna visita a su médico de cabecera en el período de estudio (enero-diciembre de 2002).

Se utilizaron dos muestras diferentes: una para conocer la prevalencia poblacional de la FAC y otra para conocer el porcentaje de FACar. En ambas se escogió una muestra al azar, estratificada por ABS y edad (error alfa 0.05 y una precisión de  $\pm 2\%$ ).

La primera estuvo integrada por 1 090 sujetos mayores de 14 años con historia clínica activa; la segunda, por 375 sujetos mayores de 64 años con FAC registrada en su historia clínica activa, y a los que se aplicó la tabla validada de predicción clínica del *American College of Physicians* y la *American Academy of Family Physicians*,<sup>4</sup> que adjudica 1 punto a cada uno de los siguientes aspectos: presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad mayor de 74 años y diabetes, y 2 puntos al antecedente de ACV o accidente isquémico transitorio. Una

puntuación de 4 o más supone alto riesgo de padecer un ACV. Los sujetos con FAC se identificaron a partir de la base de datos del registro de problemas y condicionantes del Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP).

Se evaluaron las características epidemiológicas de los pacientes, el tiempo de TAO desde su inicio, el lugar de realización de los INR (atención primaria vs. hospital referencia), el porcentaje de INR dentro del rango de 2-3 conseguidos en el período de estudio, la presencia, tipo y diagnóstico de complicaciones vasculares, y la relación temporal entre el diagnóstico de la FACar, las complicaciones vasculares y el inicio del TAO.

En el período de estudio el control del TAO se realizaba sólo en dos de las nueve áreas básicas de salud existentes: ABS Ulldecona-La Sènia y ABS Amposta. El hospital de referencia realiza el seguimiento del resto.

Se entiende por TAO el uso continuo y seguido durante por lo menos 6 meses del período de estudio de anticoagulantes orales. El efecto anticoagulante se controla mediante mediciones pautadas con el Coagucheck® de Roche Diagnostics SL, que analiza INR en sangre capilar mediante las tiras reactivas Coaguhek PT test®. Se utilizaron todas las determinaciones INR practicadas a los pacientes con FACar incluidos en el período de estudio. El cálculo de la efectividad esperada de l TAO se calculó aplicando sobre el número de pacientes tratados la incidencia de ACV esperada comparada con la disminución de riesgo aportadas por la evidencia<sup>4,5</sup> en prevención primaria y secundaria por tiempo de TAO acumulado y población con TAO.

Los resultados se expresan como porcentajes y medias con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para la comparación de proporciones y la *t* de Student para la comparación de medias o la prueba de Mann-Whitney en los casos de no cumplir supuestos de normalidad.

## Resultados

En la figura 1 se describe una prevalencia de la FAC poblacional del 2.2% (IC 95%: 1.4-3.3) obtenida a partir de la muestra poblacional. En la figura 2 se presenta la distribución de los pacientes aportados por cada área básica de salud.

Figura 1. Esquema del estudio

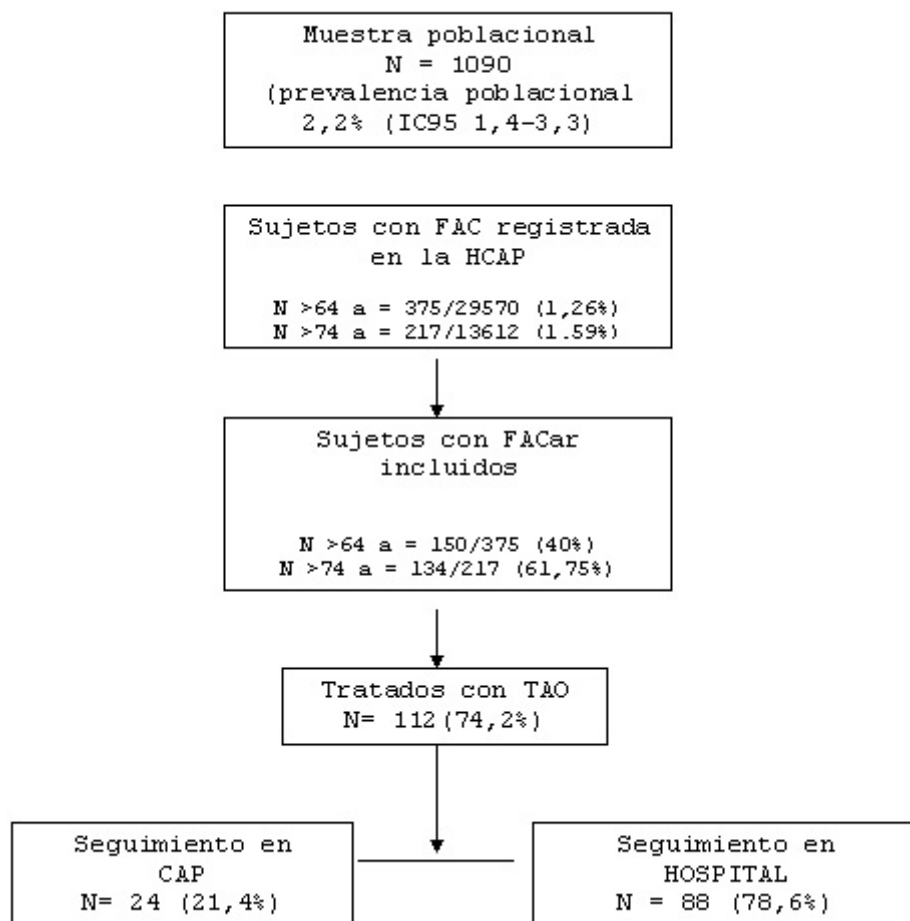
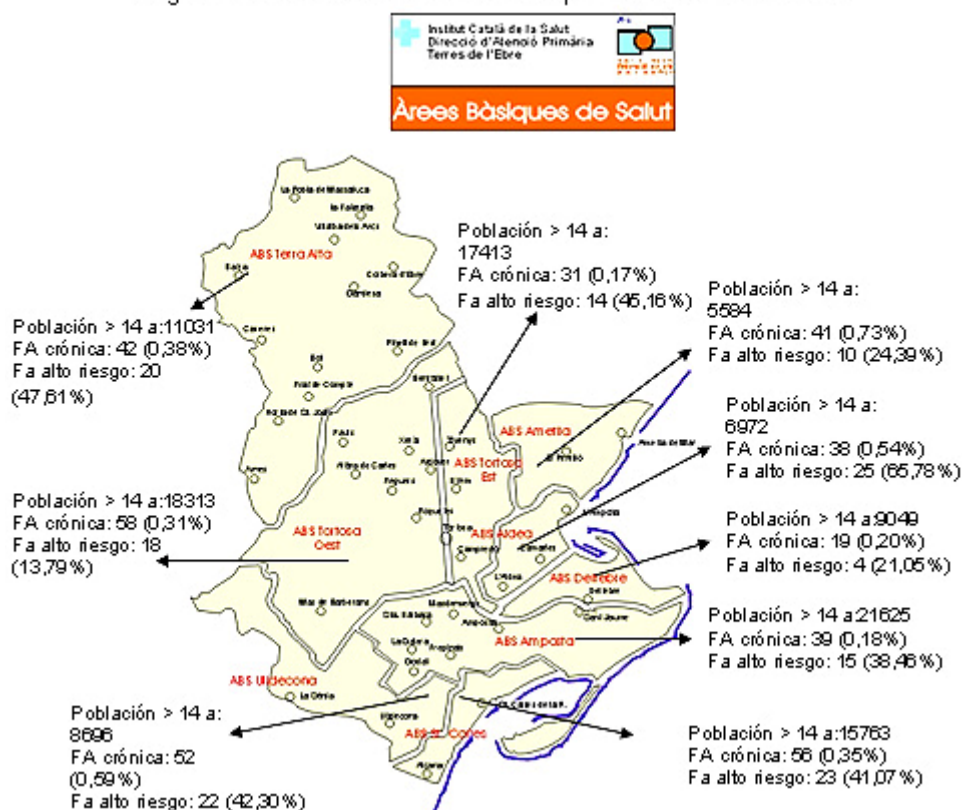


Figura 2. Prevalencia de FA crónica por área básica de salud.



Por otra parte, de las 375 historias clínicas con el diagnóstico de FAC (1.26% en la población mayor de 64 años; 0.99%, entre 65 y 74 años, y 1.59% en mayores de 74), el 40% (IC 95%: 36.1-44.6) cumplía los criterios de FACar; 79 hombres y 72 mujeres, con una edad media de 75.9 años (IC 95%: 70-77). El factor cardiovascular más frecuentemente asociado es la hipertensión arterial, presente en 84.8% (IC 95%: 78-90.1) de los pacientes. Sólo en el 29.8% (IC 95%: 22.6-37.8) coexistía la diabetes mellitus. Un 3.3% (IC 95%: 1.1-7.6) tenía registrados episodios previos de FA paroxística.

Un 74.2% está tratado con TAO, asociado a antiagregantes en un 40.4%. En el resto no había constancia de tratamiento con TAO o antiagregantes, a pesar de que sólo en el 6% de los pacientes se habían identificado contraindicaciones relativas de TAO.

En un 41.7% (IC 95%: 33.8-50) de los pacientes el diagnóstico de la FACar coincide con el diagnóstico de complicaciones vasculares previas al inicio del TAO: enfermedad cerebral vascular en 48 (31.8%), cardiopatía isquémica en 17 (11.3%), tromboembolismo pulmonar en 2 (1.3%), e isquemia de las extremidades inferiores en 3 (2%). La edad media en el diagnóstico de la complicación vascular es de 72.8 años (IC 95%: 70.6-75.1). En la tabla 1 se describen sus peculiaridades.

Tabla 1. Características del grupo según la presencia o no de complicaciones vasculares previas (CVP).

Variable	CON CVP	SIN CVP	Valor (p)	Diferencia de medias
Edad media en el diagnóstico de la EA	73,5 (n = 63)	77,7 (n = 86)	<0.001	4,2 (1,9 a 6,5)
Edad media inicio TAO	72,8 (n = 46)	79,9 (n = 59)	< 0.001	5,2 (2,7 a 7,7)
Periodo temporal medio en años entre el diagnóstico y el inicio del TAO	1,5 (n = 46)	1,1 (n = 60)	0.0537	0,4 (-0,9 a 1,6)

El 78.6% de la población diana es seguida en el hospital y el resto en el CAP. En la tabla 2 se describen sus características según el lugar de seguimiento. Se analizaron un total de 1 072 INR de los pacientes seguidos en hospital y 290 INR de los seguidos en atención primaria. De los primeros, el 50.5% estaba entre 2 y 3, y de los segundos, el 43.8% (p = 0.413).

Tabla 2. Diferencias según el lugar de seguimiento INR.

Variable	HOSPITAL	ATENCION PRIMARIA	Valor (p)
N	87	25	
Edad media	74,5	76,2	0.303
Sexo masculino (%)	54,5	45,8	0.449
Núm. INR/paciente/año	12,03	15,26	0.064
Tiempo medio de seguimiento (años)	3,5	3,2	0.679
Porcentaje de INR 2-3	50,5	43,8	0.413
Presencia de complicaciones previas (%)	40,9	41,7	0.947
Presencia de complicaciones post-tratamiento (%)	4,5	0	0.375
Diabetes (%)	26,1	37,5	0.275
HTR (%)	86,4	70,8	0.072

En la tabla 3 se calcula que la efectividad esperada del TAO en nuestra población de alto riesgo equivaldría a prevenir 9.31 ACV de los 15.23 que se producirían durante todo el período acumulado de TAO/paciente.

Tabla 3. Evaluación de la efectividad del TAO

VARIABLES	Estudio actual	Evidencia conocida
Prevalencia FA crónica	>14 a = 1,4-3,3% >64 a = 1,26% >74 a = 1,59%	>14 a = 0,5 <sup>+</sup> – 3,8 <sup>12</sup> >64 a = 2,5 <sup>13</sup> -5,6 <sup>11</sup> >74 a = 9% <sup>+</sup>
FA de alto riesgo con TAO	74,2% (n = 112)	21 <sup>+</sup> -88,6% <sup>12</sup>
AVC/año en prevención primaria con TAO	(n prevención primaria 68,2% = 76) AVC esperados 4%/año = 3,05/año AVC evitados = (- 2,07/año)	Reducción del 68% en el riesgo anual <sup>1,4</sup>
AVC/año en 84 prevención secundaria con TAO	(n prevención secundaria 31,8% = 36) AVC esperados 4%/año = 1,44/año AVC evitados = (- 0,67/año)	Reducción del 47% en el riesgo anual <sup>2,4</sup>
AVC hemorrágicos	0	6 AVC/1 000 tratamientos/año <sup>+</sup>
Años TAO/paciente acumulados durante todo el periodo de seguimiento	380,81/112 = 3,40 años de TAO por paciente	
Incidencia acumulada esperada AVC durante todo el seguimiento de los pacientes incluidos	3,05 + 1,44 = 4,49 x 3,40 = 15,26	4-7/100 pacientes/año <sup>4,5</sup>
Núm de AVC esperados evitados durante el periodo de seguimiento	2,07 + 0,67 = 2,74 x 3,40 = (- 9,31)	

## Discusión

Según los datos, en nuestro territorio la prevalencia poblacional de la FAC es similar a la evidencia conocida,<sup>4,11-13</sup> pero es inferior de forma más evidente (tabla 3) a medida que aumenta la edad. Si además el porcentaje poblacional mayor de 65 años en el lugar del estudio (21.72%)<sup>14</sup> supera el de Cataluña<sup>14</sup> (17.4%) y el de España<sup>15</sup> (16%) deberíamos suponer que tenemos un número aun menor en relación al esperado,<sup>16-19</sup> aunque la cobertura porcentual con TAO coincida con la zona alta de la evidencia conocida, entre 21% y 88.6%.<sup>5-8,12,13</sup>

Con esta prevalencia inferior, a pesar de que las indicaciones para el TAO coincidan con otros estudios de nuestro medio,<sup>10,29</sup> y de que la cobertura y la efectividad sean similares a las publicadas,<sup>5,11,19</sup> el número de casos realmente susceptibles de prevención primaria deberían ser más que los calculados una vez ajustado a nuestra composición demográfica. Por tanto, serían puntos clave en la mejora de la efectividad del TAO un mayor esfuerzo en la detección y en la detección temprana de la población con FAC para aprovechar el mayor beneficio de la prevención primaria, además de incrementar el porcentaje de INR en el rango de 2 a 3.

En este punto es necesario considerar el posible sesgo producido por el subregistro del problema. El retraso medio de más de un año en el inicio del TAO puede tener diversas causas, como el tipo de criterios utilizados<sup>4,6,13,20-23</sup> para la indicación del TAO, además de actitudes personales<sup>8,12,24</sup> (dificultades para el seguimiento, desconocimiento de los beneficios del tratamiento, preferencias del paciente, etc.).

El alto porcentaje de pacientes con complicaciones vasculares previas también exige un cambio debido a que posiblemente significa una pérdida de la oportunidad de la prevención primaria.<sup>1,7</sup> Que en un 41.7% de los pacientes se detecte la FAC en coincidencia con el diagnóstico de una

complicación vascular obliga a revisar el proceso y se muestra como una directriz para nuevos estudios. Este porcentaje es muy superior al 15% publicado<sup>18</sup> y por tanto exigiría, además, optimizar las actividades de prevención secundaria.

En la actualidad en nuestro territorio, caracterizado por una importante dispersión poblacional, está iniciándose la descentralización del TAO a los equipos de atención primaria. Con los datos aportados, es necesario tener en cuenta que la indiscutible mejora de la accesibilidad debe acompañarse de una garantía de calidad técnica<sup>11</sup> para que el modelo sea sostenible. Junto a los argumentos económicos<sup>25,26</sup> debería seguir siendo una prioridad facilitar directivamente aquellos recursos<sup>11,13,21,22,26,27</sup> que avalen la motivación profesional y faciliten el proceso como un plan de formación, una guía de criterios clínicos para la distribución de flujos y decisiones entre la atención primaria y el servicio de hematología referente, y un sistema de información compartida con ayudas a la decisión en situaciones especiales como la modificación de dosis, complicaciones y detección de posibles interacciones farmacológicas.

Finalmente, confirmamos la teórica coincidencia de los dispositivos utilizados en la distribución de los resultados INR tanto en el hospital como en los CAP, pero desconocemos qué pasa a escala individual. El porcentaje de INR dentro del rango óptimo es similar al de otros,<sup>28</sup> aunque es preciso investigar nuestras tasas de hemorragia.

### **Conclusiones**

El 40% de las FAC en sujetos mayores de 64 años son de alto riesgo.

En más de un tercio de los pacientes el TAO es indicado después de diagnosticar una complicación vascular asociada a una FAC desconocida.

Los resultados obtenidos en los INR en los CAP son similares a los del servicio de hematología de referencia.

A pesar de la efectividad del uso del TAO en pacientes con FA y alto riesgo de ictus, la heterogeneidad de los estudios asociada al número de pacientes incluidos y a la escasez de eventos en ellos dificulta la elaboración de conclusiones en la descentralización de su seguimiento.

### Puntos clave

#### Lo conocido sobre el tema

1. El tratamiento anticoagulante oral (TAO) con INR 2-3 en los pacientes con FACar puede reducir hasta un 68% el riesgo de enfermedad vascular tromboembólica.
2. Aquellos pacientes incluidos en la categoría de alto riesgo<sup>3,4</sup> son los que más pueden beneficiarse del TAO.
3. A pesar de la evidencia, en diversos estudios<sup>5-8</sup> se observó una infrautilización del TAO.
4. Se apunta a que el control del TAO por la atención primaria es más eficiente, pero sólo si se asegura la selección de los pacientes y la coordinación de los niveles asistenciales.

#### Qué aporta este estudio

1. La prevalencia de la FAC es inferior a la esperada por composición demográfica.
2. El 40% de las FAC en sujetos mayores de 64 años son de alto riesgo.
3. En 41.7% de los pacientes coincidió el diagnóstico de una complicación vascular con la detección de una FAC desconocida. En ellos posiblemente se perdió la oportunidad de la prevención primaria.
4. Mejorar la efectividad del TAO precisaría una detección temprana de la población de alto riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Connolly SJ. Anticoagulation for patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke. *BMJ* 2000;320:1219-20.
2. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Erach Intern Med* 1994; 154:1449-57.
3. Blaauw Y, Van Gelder IC, Crijns HJGM. Treatment of atrial fibrillation. *Heart* 2002; 88:432-437.
4. Snow V, Weiss K B, Lefevre M, McNamara RL, Bass E, Green L, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 20 03; 139:1009-1017.
5. Brotons C, Moral I, Anton JJ, Cobos M, Cucurull E, Gallego C et al. Tratamiento preventivo de la fibrilación auricular no reumática: de la eficacia de los ensayos clínicos a la efectividad en la práctica clínica. *Aten Primaria* 1996; 18:458-464.
6. Fuentes López T, Martín Aurióles E, Salgado Ordóñez F, Sánchez Silvestre A, Martos Crespo F, González Correa JA. Evaluación del tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular crónica no valvular. *Aten Primaria* 1998; 22:172-75.
7. Koudstaal PJ. Anticoagulant for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and hystory of stroke or transient ischemic attacks (Cochrane review). En *The Cochrane Library*, 1. Oxford: update software, 2002.
8. Peterson GM, Boom K, Jackson SL, Vial JH. Doctors' beliefs on the use of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: identifying barriers to stroke prevention. *Intern Med J* 2002; 32:15-23.
9. Alonso R, Puche N, De la Fuente MD, Serrano P, García L. Control de calidad terapéutico del seguimiento de la anticoagulación oral en atención primaria: cuatro años de experiencia. *Aten Primaria* 1995; 15:555-60.
10. Arribas L, Rodríguez T, Bravo P, García C, Revelles F. Anticoagulación oral en un centro de salud urbano. Resultados del primer año. *Aten Primaria* 2002; 29:338-42.
11. El tractament anticoagulant oral en els pacients de l'ICS. Institut Catala de la Salut. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social 2003. [www.gencat.net/ics](http://www.gencat.net/ics).
12. Amaya García FM, Arrarte V. Infrautilización del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular. *Med Clínica* 2002; 16:46-47.
13. Sobrequés J, Espinasa J, Cebrià J. Efectividad de un programa de intervención para mejorar el tratamiento anticoagulante oral de los pacientes con fibrilación auricular crónica en un área básica de salud. *Aten Primaria* 2002; 30:588-89.
14. Institut d'Estadística de Catalunya. Consulta interactiva d'estadístiques. Base de dades de municipis i comarques 2001.



[www.idescat.es](http://www.idescat.es).

15. Evolución de la población mayor. España 1900-2050 (miles). INE, Censos de población. Padrón municipal 2001, versión electrónica. [www.imfersomayores.csic.es](http://www.imfersomayores.csic.es).
16. Pell JP, Alcock J. Monitoring anticoagulant control in general practice: comparison of management in areas with and without access to hospital anticoagulant. *Br J Haemat* 1994; 44:357-58.
17. Alonso R, Barroso C, Alvarez I, Alcaraz A, Puche N, Gordillo FJ. Situación actual del control de la anticoagulación oral en atención primaria. *Aten Primaria* 1999; 24:127-33.
18. Amabile G, Matteoli S, Fattapposta F, Lavezzari M, Trappolini M, Heiman F, Morocutti C. Italian Study on Atrial Fibrillation (SIFA): status report. *Cardiologia* 1993; 38:327-32.
19. Feinberg WM, Blackshear JL, laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155:469-73.
20. Puche N, Alonso R, Gordillo FJ, Diaz S. Anticoagulación. *Aten Primaria* 2002; 30:521-25.
21. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1231-66.
22. Thomson R, Parkin D, Eccles M, Sudlow M, Robinson A. Decision analysis and guidelines for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet* 2000; 355:956-62.
23. Hankey GJ. Non valvular atrial fibrillation and stroke prevention. National Blood Pressure Advisory Committee of the National Heart Foundation. *Med J Aust* 2001; 174:234-39.
24. Mc Crory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett EL. Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med* 1995; 155:277-81.
25. Parry D, Bryan S, Gee K, Murria E, Fitzmaurice D. Patient costs in anticoagulation management: a comparison of primary and secondary care. *Br J Gen Pract* 2001; 51:972-76.
26. Delgado E, Rubio S. Evaluación económica del control del tratamiento con anticoagulantes orales en atención primaria. *Cuadernos de Gestión* 2001; 7:142-50.
27. Arroyo E, Mora G, Abon A, Araujo MS, Capdevila C, Gutiérrez MJ. Tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Aten Primaria* 2002; 30:284-89.
28. De Felipe Medina R. Nivel de conocimientos de los pacientes anticoagulados en un centro de salud; relación con el control terapéutico. *Aten Primaria* 2003; 32:101-105.
29. García Lizana ER, Sarria Santamera A, Gol Freixa J. Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica: ¿cuándo indicarla? *Aten Primaria* 2004; 34(7):374-8.

---

## PROFILAXIS CON FLUROQUINOLONAS EN PACIENTES NEUTROPENICOS



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Mario Cruciani**

Consultant in infectious diseases, Verona, Italia

### Introducción

A fin de reducir el riesgo de infección durante la granulocitopenia se estudiaron diversas estrategias. Las medidas utilizadas incluyeron el aislamiento del paciente, las transfusiones de granulocitos, la inmunización activa o pasiva, la aceleración de la recuperación de los neutrófilos con litio o factores recombinantes estimulantes de colonias y el uso de profilaxis con agentes antimicrobianos.<sup>1-4</sup> Muchos de estos enfoques no tuvieron resultados favorables, debido principalmente a la inquietud acerca de la eficacia a largo plazo. La utilización de agentes antibacterianos, sin embargo, aún suscita interés como una medida potencialmente efectiva para la profilaxis en pacientes neutropénicos.

### La evolución de la profilaxis antibacteriana en pacientes neutropénicos

Debido a que la mayoría de las infecciones en los pacientes con granulocitopenia pueden originarse a partir de la microflora que coloniza la piel y las superficies mucosas, la eliminación de los microorganismos endógenos de esos sitios corporales debería proteger contra las infecciones. Esto puede conseguirse mediante la administración de antimicrobianos dirigidos selectivamente a los potenciales microorganismos patógenos, sin afectar la flora anaeróbica responsable de la denominada colonización de resistencia del tracto digestivo.<sup>5</sup>

Los primeros estudios con antibióticos orales no absorbibles (AONA) demostraron una disminución en las tasas de infección en los pacientes neutropénicos. No obstante, los regímenes con AONA no son bien tolerados, lo cual dificulta la adhesión al tratamiento.<sup>2,4</sup> Además, la utilización de AONA se asoció con colonización por cepas gramnegativas resistentes.

Para evaluar la eficacia de la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) en pacientes neutropénicos se llevaron a cabo distintos estudios clínicos. Si bien los primeros ensayos sugirieron



un beneficio de la profilaxis con TMP/SMX, diversos estudios adicionales arrojaron resultados negativos. Nuevamente, la resistencia se volvió un problema importante con el uso de TMP/SMX. Al respecto, en el gran estudio EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), las tasas de aislamiento en los hemocultivos de cepas resistentes a TMP/SMX fueron significativamente más elevadas en las personas tratadas con TMP/SMX en comparación con las que recibieron placebo (80% versus 26%, respectivamente).<sup>6</sup>

La práctica que ha permanecido más tiempo es la utilización de profilaxis antibacteriana con fluoroquinolonas. Las fluoroquinolonas fueron introducidas en la década del '80 y desde entonces fueron extensamente estudiadas como profilaxis en pacientes neutropénicos con cáncer. No obstante, después de más de 20 años de uso clínico, aún suscita interés lo apropiado de la utilización de las fluoroquinolonas en este grupo de pacientes. Su eficacia fue revisada en diversos metaanálisis.<sup>7-10</sup> Hasta el momento, no hay dudas acerca de que la profilaxis con fluoroquinolonas produjo una disminución en la aparición de infecciones por gérmenes gramnegativos en los individuos neutropénicos. Cuando se utilizan las quinolonas como profilaxis, la tasa de bacteriemia por microorganismos gramnegativos se reduce a un 1%-2%.<sup>7,11</sup> Por el contrario, los beneficios de la profilaxis con fluoroquinolonas sobre otros parámetros de la morbilidad secundaria a la infección, como la aparición de infección por bacterias grampositivas y fiebre, la necesidad de antibióticos sistémicos y la mortalidad relacionada con la infección no fueron evidentes (figura 1). En parte, la efectividad global limitada de la profilaxis con fluoroquinolonas se relaciona con su actividad inadecuada ante las bacterias grampositivas. Los resultados de los ensayos en los cuales las quinolonas se compararon con TMP/SMX, AONA o placebo mostraron que las quinolonas no fueron efectivas para prevenir las infecciones por gérmenes grampositivos. Estas observaciones, junto con el incremento bien documentado en la incidencia de infecciones por microorganismos grampositivos observado en muchos centros oncológicos,<sup>12,15</sup> llevó a que muchos investigadores evaluaran la eficacia de incrementar la actividad de la profilaxis con quinolonas ante organismos grampositivos y, más recientemente, a valorar las quinolonas con actividad extendida frente a patógenos grampositivos. Se publicaron diversos estudios aleatorizados de quinolonas solas o con macrólidos, vancomicina oral y penicilina, y mediante una reseña sistemática y metaanálisis evaluamos las pruebas disponibles.<sup>10</sup> Se informan los principales resultados de este estudio.

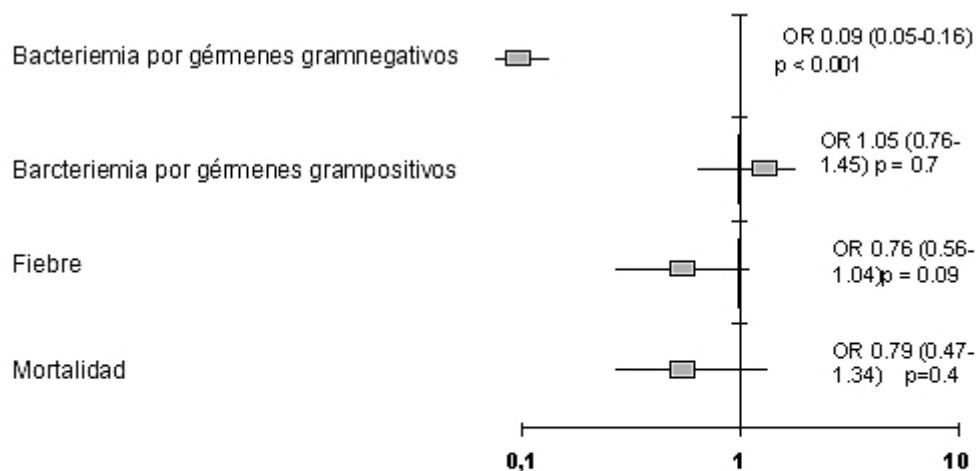


Fig 1. Resultados acumulativos de un metaanálisis que investigó la eficacia de las fluoroquinolonas en comparación con placebo, antibióticos orales no absorbibles o TMP/SMX en pacientes granulocitopénicos. OR: *odds ratio* (cociente de posibilidades), los datos en paréntesis corresponden a los intervalos de confianza del 95%. De Cruciani y colaboradores.<sup>7</sup>

### Metaanálisis del aumento de la actividad contra gérmenes grampositivos a la profilaxis con quinolonas en pacientes neutropénicos<sup>10</sup>

En este metaanálisis, 9 ensayos (1 202 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión. Entre los 9 estudios incluidos en el análisis, 5 describieron los métodos de aleatorización y dos fueron de tipo ciego. En general, hubo uniformidad en los criterios de selección de los pacientes, el ámbito, la definición de los criterios de valoración y las características de los pacientes incluidos en los ensayos. Los estudios aleatorizados incluidos compararon los regímenes profilácticos basados en fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina o norfloxacina) combinados con drogas

activas específicamente frente a bacterias grampositivas (rifampicina, vancomicina, amoxicilina, roxitromicina, penicilina oral o endovenosa) con un grupo control en el cual los participantes recibieron fluoroquinolonas solamente.

En comparación con los pacientes tratados sólo con fluoroquinolonas, aquellos que recibieron profilaxis de amplio espectro frente a patógenos grampositivos experimentaron 11.1% menos episodios bacteriémicos (de 29.5% a 18.4%), como consecuencia de la disminución de las infecciones estreptocócicas y por estafilococo coagulasa negativo (tabla 1). También hubo pruebas limitadas acerca de una reducción en la morbilidad por fiebre en las personas tratadas con profilaxis con fluoroquinolonas. Esta reducción significó una disminución del 6.7% (del 78.5% al 71.7%) en el número de pacientes febriles, pero los episodios de fiebre inexplicada y el primer día de fiebre fueron comparables entre los grupos. Además, no hubo un efecto significativo de la adición mayor actividad frente a microorganismos grampositivos a la profilaxis con quinolonas en cuanto a la mortalidad secundaria a la infección (riesgo relativo [RR] 0.95, intervalo de confianza del 95% [IC], 0.53-1.71). Por el contrario, los efectos adversos fueron significativamente menos comunes entre los receptores de fluoroquinolonas solamente comparado con los pacientes tratados con fluoroquinolonas en combinación con profilaxis contra gérmenes grampositivos (RR 0.46, IC 0.28-0.76,  $p = 0.003$ ).

Tabla 1. Resultados provenientes de los estudios conjuntos que compararon el tratamiento con fluoroquinolonas solamente y fluoroquinolonas más profilaxis frente a gérmenes grampositivos como prevención de la infección en pacientes neutropénicos. Modificado de Cruciani y colaboradores.<sup>10</sup>

		Tasas combinadas	Riesgo relativo (IC 95 %)	Valor de p
Episodios Bacteriémicos	Fluoroquinolonas solamente	28.2	1.54 (1.26-1.88)	<.0001
	Fluoroquinolonas + PGP	14.4		
Infecciones estreptocócicas	Fluoroquinolonas solamente	6.0	2.20 (1.44-3.37)	.0006
	Fluoroquinolonas + PGP	3.5		
Infecciones estafilocócicas	Fluoroquinolonas solamente	9.8	1.46 (1.04-2.04)	0.02
	Fluoroquinolonas + PGP	5.2		
Pacientes febriles	Fluoroquinolonas solamente	79.5	1.08 (1.00-1.16)	.03
	Fluoroquinolonas + PGP	72.4		
Mortalidad	Fluoroquinolonas solamente	3.8	0.94 (0.52-1.71)	ns
	Fluoroquinolonas + PGP	4.0		
Efectos adversos	Fluoroquinolonas solamente	2.9	0.46 (0.28-0.76)	.003
	Fluoroquinolonas + PGP	5.7		

Abreviaturas: ns = no estadísticamente significativo; PGP = profilaxis para bacterias gram-positivas

En ambos grupos, *Staphylococcus aureus* se aisló de los hemocultivos en un porcentaje insignificante (0.4%). Por el contrario, los estafilococos coagulasa negativos constituyeron la principal causa de bacteriemia, con 135 episodios informados en 1 202 pacientes (11.2%). Dado que el incremento de las bacteriemias por estafilococos coagulasa negativos está estrechamente relacionado con el aumento en el uso de catéteres intravenosos; las estrategias dirigidas a la manipulación óptima de los dispositivos intravasculares, como la inserción y el mantenimiento, evitarían estas infecciones de modo más eficiente que el uso de profilaxis con antibióticos sistémicos.<sup>16</sup>

En general, los resultados del análisis no avalan el uso rutinario de antibióticos contra gérmenes grampositivos en combinación con la profilaxis con quinolonas en los pacientes neutropénicos. Si se toma en cuenta la ausencia de un beneficio claro en cuanto a algunos parámetros de morbilidad y mortalidad, esto probablemente tenga sentido en subgrupos especiales de personas

neutropénicas. La profilaxis con actividad contra patógenos grampositivos fue uniformemente efectiva en reducir las infecciones estreptocócicas. Los factores de riesgo identificados para infecciones estreptocócicas comprenden: neutropenia grave, mucositis oral, trasplante de médula ósea y administración de altas dosis de arabinósido de citosina.<sup>14,15</sup> De acuerdo con estas observaciones, este tipo de estrategia profiláctica es de particular eficacia en pacientes neutropénicos con alto riesgo de infección estreptocócica. Por el contrario, la profilaxis debe evitarse en los individuos en los cuales se espera que la neutropenia sea corta y la mucositis poco común (tumores sólidos, ciertos tipos de linfomas). Deben tenerse en cuenta los problemas con la tolerabilidad cuando se indica profilaxis. La utilización de rifampicina puede provocar una alta incidencia de efectos indeseables. Se demostró que la vancomicina oral y la penicilina fueron al menos tan efectivas como la rifampicina, con mejor tolerabilidad, de modo que deben preferirse en estos casos. Sin embargo, debe monitorearse estrictamente y sopesarse el potencial para la emergencia de estreptococos resistentes a penicilina y enterococos resistentes a vancomicina.

### **Uso de fluoroquinolonas con actividad extendida frente a bacterias grampositivas**

La profilaxis oral con las primeras quinolonas difícilmente sea efectiva para prevenir las infecciones por gérmenes grampositivos. Los intentos para superar este problema con la utilización de las quinolonas más nuevas, como la levofloxacina, produjeron resultados preocupantes.<sup>17,18</sup> Se demostró que la levofloxacina presentó *in vitro* una actividad subóptima contra *Streptococcus viridans* y la exposición a esta droga en pacientes neutropénicos produjo mutaciones en la subunidad A de la ADN girasa, que es también el principal blanco para otras quinolonas con actividad aumentada contra microorganismos grampositivos.<sup>19,21</sup> Dos informes recientes provenientes de EE.UU. demostraron que la profilaxis con levofloxacina en pacientes neutropénicos se asoció con la selección de *S. viridans* con sensibilidad disminuida a la levofloxacina y a las quinolonas con actividad extendida frente a gérmenes grampositivos, principalmente moxifloxacina y gatifloxacina.<sup>17,18</sup> Entre las fluoroquinolonas, la moxifloxacina actualmente tiene el espectro más amplio de actividad antibacteriana contra los microorganismos grampositivos. Por ende, la moxifloxacina puede ser un agente profiláctico adecuado durante la neutropenia. Tres estudios investigaron la eficacia de la moxifloxacina en este ámbito.<sup>22,24</sup> En general, el papel de la moxifloxacina en la prevención de la infección durante la neutropenia es incierto y necesita ser evaluado en ensayos aleatorizados de poder adecuado y bien diseñados. Sin embargo, es importante reconocer la actividad antipseudomonas subóptima de esta fluoroquinolona, así como su mayor potencia con erradicación de la flora fisiológica intestinal.

### **Profilaxis con quinolonas y surgimiento de resistencia entre las bacterias gramnegativas**

Una de las desventajas de la profilaxis con fluoroquinolonas es la aparición de cepas resistentes. Los informes sobre cepas de *Escherichia coli* resistentes a fluoroquinolonas causantes de bacteriemia en pacientes oncológicos son motivo de preocupación.<sup>25,28</sup> En un estudio de casos y controles, Marino y col. evaluaron el impacto de la interrupción de la profilaxis con quinolonas, en una unidad hematológica, sobre la morbilidad de la infección.<sup>29</sup> La suspensión de la profilaxis con norfloxacina produjo un rápido incremento en la tasa de infecciones por enterobacterias sensibles a fluoroquinolonas, con un impacto escaso sobre la morbilidad secundaria a infecciones. Esto sugiere que, en la internación, la selección de flora resistente debida a los agentes antimicrobianos profilácticos puede ser reversible luego de la interrupción de los agentes preventivos. Asimismo Nucci, en Río de Janeiro, observó una reversión de la sensibilidad de *E. coli* a las quinolonas luego de la suspensión del uso de este agente en la profilaxis en personas neutropénicas. Los datos provenientes de otro estudio realizado en España mostraron que la resistencia a fluoroquinolonas fue mayor en los aislamientos de *E. coli* de los hemocultivos de los pacientes bajo profilaxis con ciprofloxacina en comparación con aquellos que no recibieron profilaxis.<sup>31</sup>

A pesar de estas observaciones, no hay certeza acerca de cómo la aparición de resistencia en *E. coli* y otras bacterias gramnegativas pudo haber provocado una progresiva falta de eficacia de la profilaxis con fluoroquinolonas. En realidad, los informes de los centros oncológicos de Europa mostraron un rebote marcado de las bacteriemias por gérmenes gramnegativos después de la interrupción de la profilaxis con fluoroquinolonas.<sup>28,32-34</sup> Los datos provenientes de Suiza mostraron un incremento en el porcentaje de bacteriemias por microorganismos gramnegativos de 25% a 85% después de la interrupción de las quinolonas.<sup>32</sup> Sin embargo, el cambio se registró concomitantemente con una disminución en las bacteriemias por gérmenes grampositivos. Más recientemente, Reuter y col. evaluaron el impacto de la suspensión de la profilaxis con

levofloxacin y posteriormente su reintroducción sobre la incidencia de fiebre, bacteriemia y mortalidad entre 310 pacientes neutropénicos después de la quimioterapia para neoplasias hematológicas.<sup>34</sup> Antes de la interrupción de la profilaxis con levofloxacin, el 4.8% de las personas presentó bacteriemia por patógenos gramnegativos, el 18.7% bacteriemia por gérmenes grampositivos y la tasa de mortalidad secundaria a la infección fue del 1%. Durante las 3 semanas de suspensión de la profilaxis con levofloxacin, 4 de 9 pacientes (44.4%) tuvieron bacteriemia por microorganismos gramnegativos y 3 (33.3%) fallecieron. Luego de la reintroducción de la profilaxis con levofloxacin, el 5.7% de los enfermos tuvo bacteriemia por gérmenes gramnegativos, el 17.7% bacteriemia por patógenos grampositivos y la tasa de mortalidad secundaria a infección retornó al 1.4% (1 de 70 pacientes). Durante la profilaxis con levofloxacin, 12 de 19 aislamientos de bacterias gramnegativas y 59 de 70 aislamientos de gérmenes grampositivos fueron resistentes a fluoroquinolonas, comparado con 0 de 4 microorganismos gramnegativos y 1 de 3 bacterias grampositivas durante las 3 semanas de interrupción de la profilaxis.

El estudio de Reuter y col. demostró que la profilaxis con fluoroquinolonas puede reducir no sólo la morbilidad, sino también la mortalidad secundaria a la infección durante la neutropenia. La mortalidad relacionada con la infección aumentó de 1% a 33.3% y luego disminuyó a 1.4% a lo largo de los tres períodos. Al respecto, este ensayo probablemente sea el primero en sugerir que la profilaxis con fluoroquinolonas tuvo un impacto significativo sobre la mortalidad secundaria a la infección.<sup>35</sup> En general, estos resultados sugieren que, a pesar del incremento en la resistencia a fluoroquinolonas, la profilaxis con estas drogas puede aún ser efectiva en la prevención de la infección durante los episodios de neutropenia y las tasas relativas de resistencia parecer constituir un mal indicador de los potenciales beneficios clínicos asociados con la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes oncológicos. No obstante, se requiere el monitoreo continuo de las tasas de incidencia de bacteriemia por gérmenes gramnegativos para la detección oportuna de una pérdida de la eficacia de la profilaxis con fluoroquinolonas.

### **Consecuencias farmacoeconómicas de la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos**

Analizamos algunas de las consecuencias económicas del uso de fluoroquinolonas en la profilaxis de las infecciones bacterianas en pacientes granulocitopénicos y, para este propósito, empleamos el análisis de costo-efectividad.<sup>36</sup> Las estimaciones de los riesgos y de las reducciones de los riesgos utilizadas como entradas en la presente evaluación se basaron en los datos de un metaanálisis previo de los ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos.<sup>7</sup>

Los costos incluidos en este análisis correspondieron a los gastos de adquisición de las drogas en Italia. Se calcularon por cada 100 pacientes tratados, basados en la dosis promedio y la duración de la profilaxis de los estudios analizados. Los datos se evaluaron desde el punto de vista hospitalario. El costo de las drogas se calculó mediante la utilización del precio de adquisición para el medio hospitalario, que en Italia se fija en el 50% del precio al público por un acuerdo entre todas las compañías farmacéuticas. Los precios, al momento de la evaluación económica, se establecieron en dólares estadounidenses de 1996. En el período comprendido entre enero y marzo de 1996, el tipo de cambio fue de 1 dólar = 1 531 liras italianas. El costo incrementado de la profilaxis se determinó por medio de la sustracción del costo promedio de adquisición de las drogas utilizadas como control (el costo del placebo se asumió como igual a cero) del costo promedio de adquisición de las fluoroquinolonas. La efectividad incrementada de la profilaxis se determinó mediante la sustracción de las tasas combinadas de los resultados clínicos analizadas en los receptores de fluoroquinolonas de las tasas del grupo control (riesgo inicial). Los índices de costo-efectividad se calcularon por medio de la división de los costos adicionales de la adquisición de las drogas por el porcentaje de reducción en el riesgo de los resultados clínicos. El índice representa el costo por unidad de efectividad. Mediante la utilización de esta estimación de efectividad y con la consideración de los costos hospitalarios para la adquisición de las drogas en Italia, la estimación del costo del uso de fluoroquinolonas por cada episodio de bacteriemia por gérmenes gramnegativos evitado fue de 47 1-1 792 dólares y de 291-682 dólares en comparación con TMP/SMX y placebo, respectivamente (tabla 2).

Tabla 2. Estimaciones de costo-efectividad de la profilaxis con fluoroquinolonas.<sup>36</sup> Los costos de las drogas se calcularon sobre la base del precio de adquisición hospitalario en Italia convertido en dólares (\$).

	Quinolonas vs TMP/SMX	Quinolonas vs placebo
Costo adicional de las quinolonas (\$)	5,234-20,255	7,385-22,316
Reducción de las sepsis por gérmenes Gram-negativos (%)	11.3	25.3
Costo incrementado de las quinolonas por episodio evitado (\$)	471-1,792	291-682

### Interés sobre la eficacia a largo plazo de la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos con cáncer

Dos ensayos aleatorizados, publicados recientemente en *New England Journal of Medicine* sugirieron los beneficios de la administración profiláctica de levofloxacina en pacientes con neutropenia secundaria a la quimioterapia.<sup>38,39</sup> Ambos estudios demostraron menos episodios de neutropenia febril e infección en individuos granulocitopénicos tratados con levofloxacina una vez por día en comparación con un grupo control.

Los investigadores del programa de infecciones del *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto* (GIMEMA) condujeron –entre 2001 y 2003– un ensayo aleatorizado sobre el uso de levofloxacina, con la participación de más de 700 pacientes con riesgo de neutropenia grave y prolongada. La duración de la profilaxis osciló entre 14-15 días en personas con tumores sólidos o linfoma y 25-27 días en pacientes con leucemia. La profilaxis con levofloxacina disminuyó la incidencia de infecciones documentadas microbiológicamente (incluso bacteriemias) y episodios febriles, con buena tolerancia. Además, fue costo-efectiva, aunque no tuvo efectos sobre la tasa de mortalidad. En general, se observó una tasa de resistencia de los microorganismos gramnegativos del 3% en el grupo de profilaxis y del 1% en el grupo control. Sin embargo, el número de aislamientos resistentes a levofloxacina en hemocultivos en enfermos tratados con profilaxis con esta droga fue excesivamente alto en comparación con el grupo control (tabla 3). Estos autores observaron una reversibilidad de la resistencia a fluoroquinolonas y la ausencia de un efecto negativo de la administración antibiótica sobre los resultados clínicos. Este estudio también presenta datos importantes sobre los pacientes que pueden beneficiarse en mayor medida con la profilaxis.

Tabla 3. Resistencia a levofloxacina en los aislamientos de los hemocultivos de pacientes neutropénicos en un estudio aleatorizado que comparó levofloxacina con placebo. Datos de Bucaneve y colaboradores.<sup>38</sup>

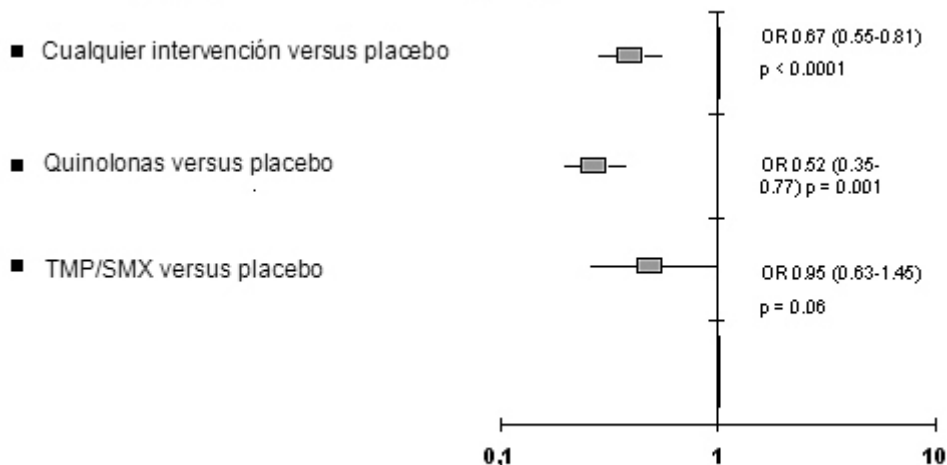
	Levofloxacina	Placebo
Bacterias gram positivas	31/34 (91.1)	28/44 (63.6)
- <i>S. aureus</i>	0	1/7 (14.2)
- Estafilococos coagulasa-negativos	27/30 (90)	26/31 (83.8)
- Otras bacterias gram-positivas	0	0/3 (0)
Bacterias Gram-negativas	10/13 (76.9)	4/24 (16.6)
- Especies de <i>Pseudomonas</i>	4/6 (66.6)	1/4 (25)
- <i>E. coli</i>	5/5 (100)	2/16 (12.5)
- Otras bacterias gram-negativas	1/2 (50)	1/4 (25)
Nº. Bacterias resistentes/Nº total disponible (%)	41/47 (87.2)	32/68 (47)

En otro ensayo, investigadores del Reino Unido dividieron al azar más de 1 500 pacientes con tumores sólidos o linfoma para recibir levofloxacina o placebo durante el período comprendido entre 1999 y 2003. Estos enfermos tuvieron diagnóstico de cáncer de mama, de pulmón, testicular

y linfoma y recibieron múltiples ciclos de quimioterapia en el ámbito extrahospitalario. Los pacientes tuvieron un riesgo más bajo de infección en comparación con el estudio italiano y recibieron profilaxis durante los 7 días de neutropenia esperada. La levofloxacin disminuyó la incidencia de fiebre, infección probable y de internaciones. Dado que los datos microbiológicos se recolectaron ocasionalmente, este ensayo no evaluó el tema de la resistencia bacteriana, lo cual presenta una limitación importante.

Es de destacar que un editorial acompañante sugirió que el costo de los beneficios observados puede ser alto desde el punto de vista de la resistencia.<sup>40</sup> La tasa por la cual se produce la resistencia a un agente antimicrobiano es una medida de la resistencia potencial de una droga. Las pruebas existentes indicaron que las cepas resistentes a fluoroquinolonas surgieron con una tasa significativamente más alta para levofloxacin en comparación con ciprofloxacina, tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>41-42</sup> Esta rápida selección de resistencia constituye un motivo de gran preocupación y siembra dudas acerca de la adecuación del uso de levofloxacin en estos casos. Todavía no se ha probado si la utilización preferencial de una fluoroquinolona con menor propensión a la selección de cepas resistentes puede demorar la selección de cepas resistentes a largo plazo en esta población clínica. Recientemente, se publicó otro metaanálisis sobre el tema.<sup>43</sup> Esta revisión de Cochrane, que incluyó los primeros estudios aleatorizados no incorporados en los metaanálisis previos junto con los ensayos nuevos posteriores, se centró principalmente en identificar las ventajas sobre la mortalidad. Noventa estudios (9 283 pacientes) realiza dos entre 1973 y 2003 cumplieron los criterios de inclusión. En general, en comparación con el grupo control, el grupo bajo profilaxis presentó una disminución significativa en el riesgo de resultados fatales (RR 0.67, IC 0.55-0.81). La profilaxis también produjo una reducción significativa en el riesgo de muertes secundarias a la infección (RR 0.58, IC 0.45-0.74), la aparición de fiebre (RR 0.79, IC 0.75-0.82), la infección documentada clínicamente (RR 0.64, IC 0.59-0.71), la infección documentada microbiológicamente (RR 0.54, IC 0.49-0.60) y la bacteriemia (RR 0.52, IC 0.46-0.59). Cuando las quinolonas se compararon con TMP/SMX, las infecciones documentadas microbiológicamente se redujeron en un 28%, las infecciones por gérmenes gramnegativos en un 79%, las bacteriemias por microorganismos gramnegativos en un 65% y los efectos adversos disminuyeron en un 26% (figura 2). Todos los antibióticos profilácticos provocaron más reacciones adversas (RR 1.69, IC 1.14-2.50).

Efectos de la profilaxis sobre la mortalidad general



Efectos de la profilaxis sobre la mortalidad secundaria a la infección

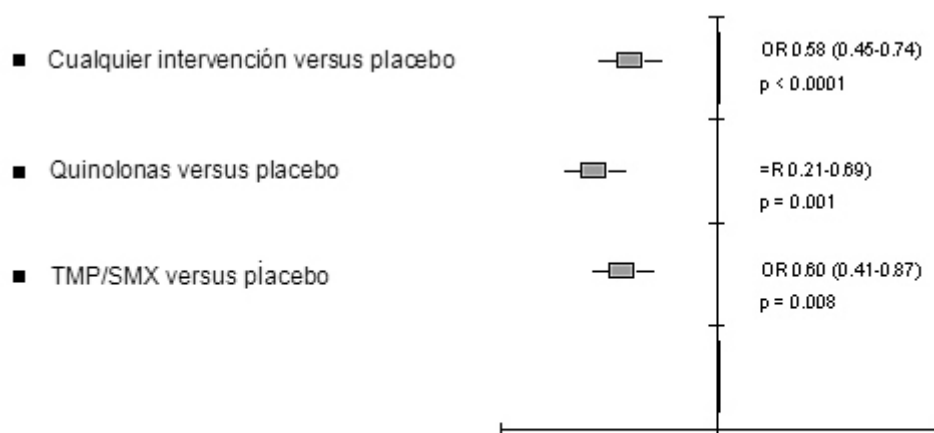


Fig 2. Efecto de la profilaxis (antibióticos orales no absorbibles, quinolonas o TMP/SMX) sobre la mortalidad (general y atribuible a la infección) en pacientes granulocitopénicos. OR: *odds ratio* (cociente de posibilidades), los datos en paréntesis corresponden a los intervalos de confianza del 95%. De Gafter Gvili A y colaboradores.<sup>43</sup>

**Conclusiones**

Hay gran cantidad de pruebas que sugieren que las fluoroquinolonas son una herramienta valiosa para la prevención de las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos con cáncer. Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas no está exento de riesgos. Desde su introducción a comienzos y mediados de la década del '80, la utilización de fluoroquinolonas como agentes profilácticos ha sido controvertida.<sup>44</sup> Las normas actuales de la *Infectious Disease Society of America* no avalan el uso de rutina de profilaxis para los pacientes neutropénicos, principalmente debido a que la administración de fluoroquinolonas se asoció con la emergencia y diseminación de microorganismos resistentes y a que no se probó un claro efecto sobre la mortalidad en los distintos estudios.<sup>45</sup> Sin embargo, dado que la profilaxis con fluoroquinolonas produjo hasta ahora una disminución marcada en la aparición de infecciones por gérmenes gramnegativos durante los episodios de neutropenia en muchos centros, la generalización de afirmaciones contrarias a su uso parece inapropiada. Ensayos recientes con gran número de pacientes y bien conducidos confirmaron la eficacia a largo plazo de las fluoroquinolonas. Además, en un metaanálisis reciente se demostró una disminución de la mortalidad, y los informes provenientes de centros oncológicos europeos mostraron un rebote marcado de las bacteriemias por microorganismos gramnegativos después de la interrupción de la profilaxis con fluoroquinolonas. En vista de estos hallazgos, la profilaxis con quinolonas, siempre y cuando la resistencia lo permita, debe ser propuesta como uso de rutina en los pacientes neutropénicos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo PA. Considerations for the prevention of infectious complications in patient with cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl. 7): S1551-63.
2. Zinner SH. Treatment and prevention of infections in immunocompromised hosts. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*, 2<sup>nd</sup> edition. WB Saunders Company, Philadelphia.
3. Cruciani M. Antibacterial prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:123-5.
4. Kerr KG. The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:587-91.
5. Van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekkerker-van der Wees JEC. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg* 1971; 69:405-11.
6. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Cotrimoxazole in the prevention of infection in neutropenic patients. *J Infect Dis* 1984; 150:372-9.
7. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:795-805.
8. Rotstein C, Mandell LA, Goldberg N. Fluoroquinolone prophylaxis for profoundly neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *Current Oncology* 1997; 4 suppl 2:2-7.
9. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;16:1179-87.
10. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:4127-37.
11. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (Suppl. D):13-24.
12. Oppenheim BA, Hartley JE, Lee W et al. Outbreak of coagulase-negative staphylococcus highly resistant to ciprofloxacin in a leukemia unit. *Br Med J* 1989; 299:294-7.
13. Kotilainen P, Nikoskelainen J, Huovinen P. Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Infect Dis* 1990; 161:41-4.
14. Bochud PY, Eggiman Ph, Calandra Th. et al. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994; 18:25-31.
15. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1524-9.
16. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281-307.
17. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y et al. Bacteremia due to viridans group streptococci with diminished susceptibility to levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1469-74.
18. Guglielmo BJ, Graff L, Linker C et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant viridans streptococci associated with levofloxacin prophylaxis in neutropenic cancer patients. Abstracts of the Infectious Diseases Society of America 40<sup>th</sup> annual meeting. Chicago, October 24-27, 2002 (Abstr. 19).
19. Jones RN, Pfaller MA. Potencies of newer fluoroquinolones against Viridans group *Streptococci* isolated in 637 cases of bloodstream infection in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997 to 1999): beyond Canada! *Antimicrob Agents Chem other* 2000; 44:2922-3.
20. Kaneko A, Sasaki J, Shimadzu M et al. Comparison of gyrA and parC mutations and resistance levels among fluoroquinolone-resistant isolates and laboratory-derived mutants of oral streptococci. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:771-5.
21. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 (suppl. 1):S9-15.
22. Prabhu RM, Elliott MA, Patel R . Apparent failure of moxifloxacin to prevent ciprofloxacin- and levofloxacin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in neutropenic patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1043-1045.
23. Reuter S, Sigge A, Bommer M et al. Moxifloxacin-prophylaxis during neutropenia in patients with hemato-oncological malignancies. Abst. K-1540. 45<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, December 16-19, 2005.
24. Minenko SV, Dmitrieva NV, Sokolova EN, Zhukov NV, Ptushkin VV. Efficacy of moxifloxacin (Avelox) in prophylaxis of infection in patients with profound neutropenia. *Antibiot Khimioter* 2004;49:26-31.
25. Kern WV, Andrioff E, Oethinger M et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 36:681-7.
26. Cometta A, Calandra T, Bille J et al. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 330:1240-1 (letter).
27. Carratalá J, Fernández Sevilla A, Tubau F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20:557-60.
28. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:111-8.
29. Martino R, Subira M, Altes A et al. Effect of discontinuing prophylaxis with norfloxacin in patients with hematologic malignancies and severe neutropenia. A matched case-control study of the effect on infectious morbidity. *Acta Haematol* 1998; 99:206- 11.
30. Nucci M. Resistant bacteria in stem cell transplant recipients. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2002; 24:220-227.
31. Gómez L, Garau J, Estrada C, et al . Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer* 2003; 97:419-24.
32. Delarive P, Baumgartner JD, Glauser MP et al. Evaluation de la prophylaxie antibiotique chez les patients neutropéniques avec hémopathie maligne. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 2000; 130:1837-44.
33. De Bock R, Cometta A, Kern W et al. Incidence of single agent gram-negative bacteremias in neutropenic cancer patients in EORTC-IATG trials of empirical therapy for febrile neutropenia. 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, December 2001 (Abstr. L-773).
34. Reuter S, Kern WV, Sigge A, Dohner H, Marre R, Kern P, Von Baum H. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1087-93.
35. Cruciani M, Malena M, Rampazzo R et al. A cost-effectiveness analysis of prophylaxis in granulocytopenic patients. 36<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, September 15-18, 1996 (abs. N22).

36. The GIMEMA infection Program. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. A randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1991; 115:7-12.30.
37. Messori A, Trippoli S, Tendi E. Related G-CSF for the prophylaxis of neutropenic fever in patients with small cell lung cancer receiving myelosuppressive antineoplastic chemotherapy: meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21:57-63.
38. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:977-987.
39. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353:988-998.
40. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Engl J Med* 2005; 353:1052-1054.
41. Gilbert DN, Kohlhepp SJ, Slama KA, et al. Phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus*, selected *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* after single and multiple in vitro exposures to ciprofloxacin, levofloxacin and trovafloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:883-92.
42. Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MB. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis* 2004; 15:39:497-503.
43. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:979-95.
44. Karp JE, Merz WG, Hendricksen C, et al. Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1987; 106:1-7.
45. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.

---

## CIRUGIA VIDEOTORACOSCOPICA DEL NEUMOTORAX ESPONTANEO PRIMARIO: ACTUALIZACION



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Jose Eduardo Rivo Vázquez**

Médico Residente de 5º año en Cirugía Torácica., Vigo, España

El neumotórax espontáneo primario (NEP) es una entidad benigna, si bien con tendencia a la recidiva, que afecta con más frecuencia a un grupo de población en la tercera década de la vida, circunstancia que le confiere una particular repercusión económica y social.<sup>1</sup> En España se comunicó una incidencia que oscila entre 7.4 y 28 varones por 100 000 habitantes/año y 1.2 a 10 mujeres por 100 000 habitantes/año.<sup>2</sup> Por este motivo la evolución más reciente de las estrategias terapéuticas se ha dirigido, en gran medida, a la reducción no sólo del gasto sanitario derivado sino también del tiempo de convalecencia. Las principales sociedades científicas aconsejan<sup>3-5</sup> el seguimiento ambulatorio de los pacientes asintomáticos con neumotórax de pequeña cuantía y la aspiración simple como tratamiento de primera línea para todos los NEP que requieran intervención, con la finalidad de evitar o reducir su estadía hospitalaria. Sin embargo, ninguna de estas medidas modifica el carácter recidivante del NEP al no actuar sobre su sustrato histopatológico: la bulla y el bleb subpleural.<sup>3</sup> La incorporación, a principios de los '90, de la cirugía videotoracoscópica (CVT) al arsenal terapéutico revolucionó el tratamiento quirúrgico del NEP, limitado hasta entonces por la elevada morbilidad asociada con el abordaje por toracotomía.<sup>6</sup> La toracoscopia es una técnica surgida hace más de un siglo con un objetivo opuesto al que nos ocupa: producir un neumotórax con intención terapéutica. En 1882, al tiempo que Robert Koch descubría el bacilo causante de la tuberculosis, Forlanini<sup>7</sup> publicó su descripción del neumotórax artificial, una forma de colapsoterapia de las cavernas tuberculosas, rápidamente difundida. Sin embargo, no tardó en constatarse el fracaso de la técnica en los numerosos casos en que la existencia de adherencias pleuropulmonares impedía el colapso pulmonar. Jacobaeus, empleando el galvanocauterío y un cistoscopio modificado, realizó la primera toracoscopia operadora para lisar estas adherencias. Jacobaeus no era cirujano, sino profesor de medicina interna, y publicó la descripción de su técnica por vez primera en 1910,<sup>8</sup> si bien ésta alcanzó su máxima popularidad a partir de su presentación en los procedimientos de la *Royal Society of Medicine* de Londres en 1922 y 1923.<sup>9</sup> Ya en 1937, Sattler<sup>10</sup> describió el hallazgo endoscópico de bullas en un paciente con neumotórax espontáneo. La toracoscopia fue ampliamente difundida y aplicada al tratamiento de la tuberculosis por médicos de todo el mundo hasta que, en 1945, la introducción de la

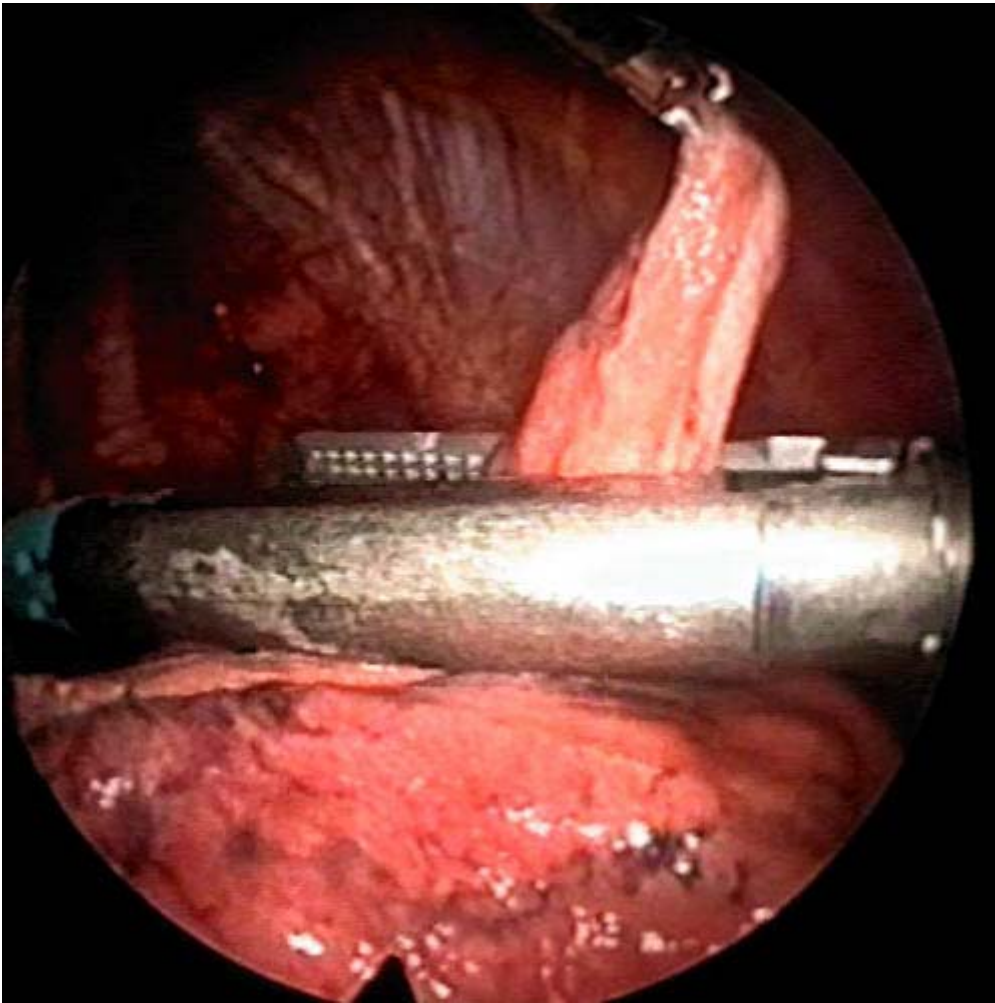
estreptomocina la relegó a un discreto uso diagnóstico.<sup>11</sup>

Las posibilidades de la toracoscopia "clásica" en el NEP se limitaban a la observación, la pleurodesis con talco y la electrocoagulación de los blebs. Sin embargo, la combinación de la técnica descrita por Jacobaeus en 1910 con las microcámaras de video que evolucionaron a lo largo de los '80 dio origen, a comienzos de la década de los '90, a la actual CVT,<sup>12</sup> para la que pronto se encontraron múltiples aplicaciones,<sup>13</sup> entre ellas, el tratamiento del neumotórax espontáneo.<sup>14</sup>

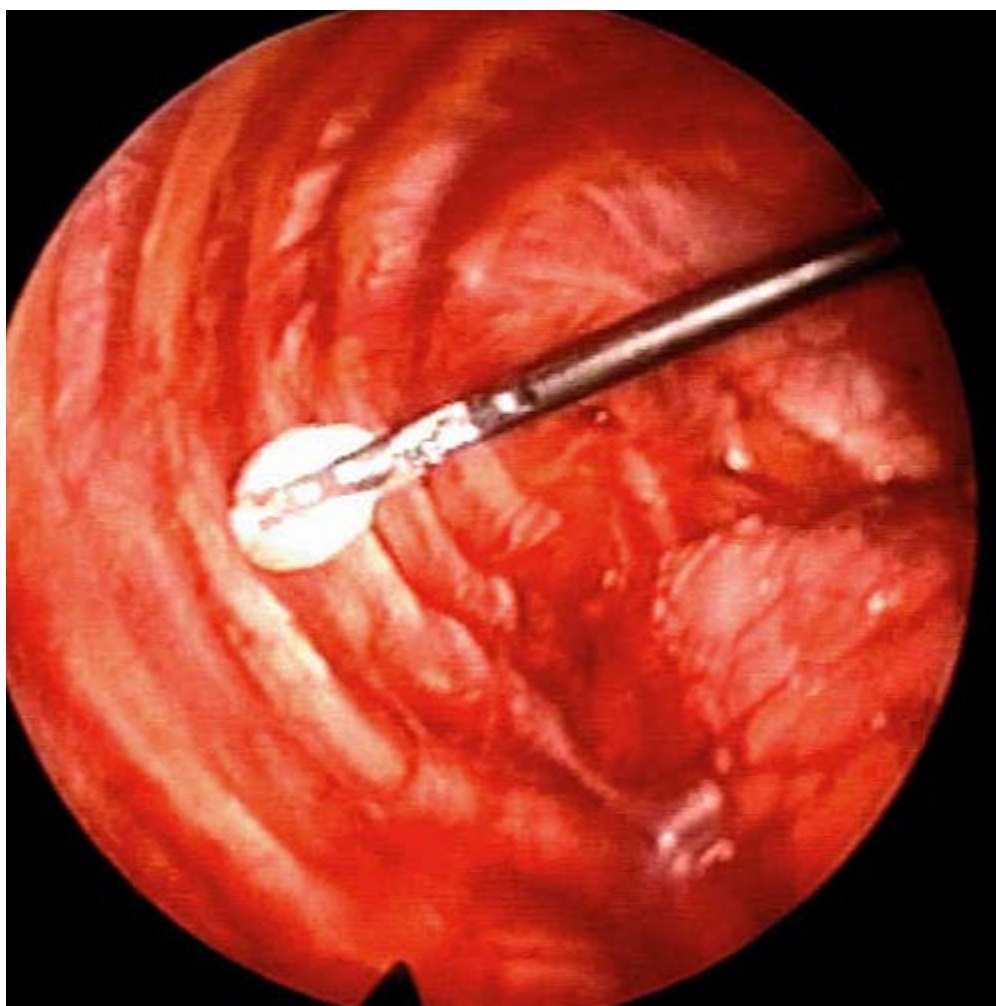
Simultáneamente, la comercialización de las primeras máquinas endocortadoras-grapadoras simplificó considerablemente la tarea.

Desde un principio la técnica se reveló como superior a la toracotomía posterolateral en cuanto a dolor posoperatorio, disfunción articular del hombro y disfunción ventilatoria temprana,<sup>15,16</sup> e incluso en lo referente a la estadía hospitalaria.<sup>17</sup> Sin embargo, estas ventajas no pudieron probarse frente a la toracotomía axilar descrita por Becker y Munro<sup>18</sup> en los '70, hasta entonces el abordaje de elección para muchos cirujanos. En la actualidad ambas técnicas proporcionan resultados similares, como puede comprobarse en el estudio publicado en 2004 por Freixinet y col.,<sup>19</sup> con resultados cosméticos equiparables y un menor costo para la toracotomía axilar.<sup>20</sup> Es precisamente en lo relativo a su costo-efectividad donde la CVT fracasó en demostrar una clara superioridad. En gran medida debido a la disparidad de criterios y resultados con que la técnica es empleada, a la ausencia de estudios controlados al respecto y, fundamentalmente, a la dificultad para analizar los costos indirectos, especialmente los extrahospitalarios, generados por los pacientes, sus familiares o la propia sociedad.<sup>21</sup> La CVT presenta además un mayor índice de recidivas posoperatorias que la toracotomía.<sup>22</sup>

Sin embargo, y a pesar de lo anteriormente expuesto, la CVT es la técnica de elección para el tratamiento quirúrgico del NEP en nuestro Centro. De hecho, cerca de la mitad de las videotoracoscopias practicadas en España antes de 1998 lo fueron para el tratamiento del NEP.<sup>23</sup> En contraste con la ausencia de evidencia científica definitiva a su favor<sup>3,5</sup> existe un alto nivel de consenso entre los expertos a la hora de recomendar la CVT como técnica de primera línea para el tratamiento del NEP.<sup>4,5,17,24,25</sup> Según la *Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del neumotórax*<sup>26</sup> de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la CVT es el tratamiento de elección en el NEP. En nuestra opinión, frente a la toracotomía axilar, la CVT permite una mejor exploración de toda la cavidad torácica, facilitando la identificación y resección de lesiones cuya localización es diferente de la apical.<sup>5,25</sup> Estas lesiones, inadvertidas, podrían conducir al fracaso de la cirugía.<sup>27</sup> Además, resulta más segura porque es más fácilmente reconvertible a una toracotomía posterolateral estándar si se produce alguna complicación grave. El procedimiento que nosotros empleamos consiste en la resección de blebs mediante endocortadoras<sup>28</sup> (figura 1) y la abrasión pelural con torundas betadinadas<sup>29</sup> (figura 2).



**Figura 1.**  
Imagen intraoperatoria endoscópica: resección de complejo distrófico-buloso apical mediante endocortadora.



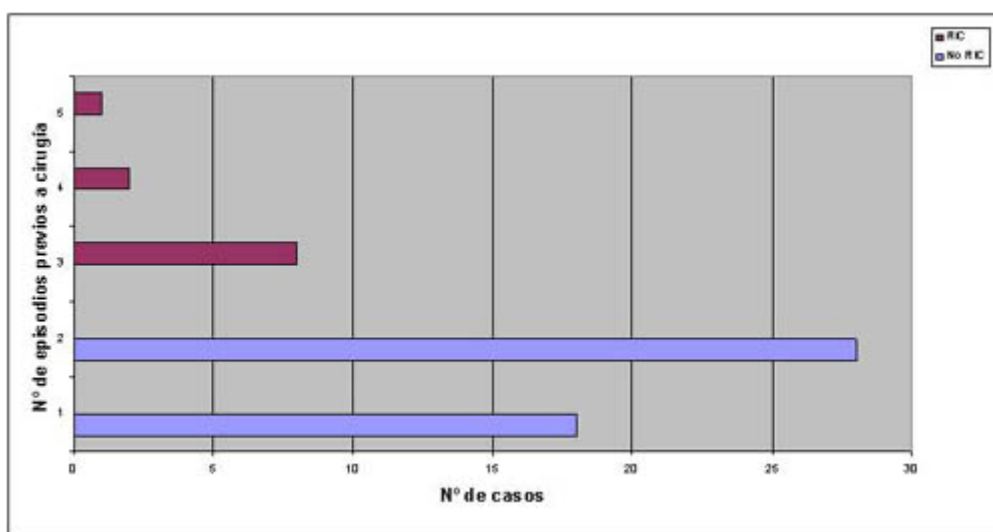
**Figura 2.**  
Imagen intraoperatoria endoscópica: abrasión pleural con torunda.

Pero si resulta discutida la elección de la técnica, mucho mayor es la polémica en torno del momento óptimo para su aplicación. Diversas guías clínicas<sup>3,26</sup> indican la cirugía en el segundo NEP basándose en el riesgo estadístico de recidiva después de cada episodio. En otras palabras: después de un primer episodio de neumotórax lo más probable es que el paciente no presente una recidiva y por eso será suficiente el tratamiento conservador o el drenaje. Sin embargo, si ésta se produce (en la mayoría de los casos ocurrirá entre los 6 meses y los dos años siguientes),<sup>22</sup> lo más probable es que el paciente presente un tercer neumotórax con posterioridad y por eso es preferible un procedimiento más definitivo que evite la recurrencia. Un planteamiento tan simple soporta la actitud de un buen número de cirujanos frente al NEP, posiblemente de una mayoría, pero no resulta en absoluto unánime: mientras algunos autores proponen la toracoscopia ya en el primer episodio,<sup>6,22,28,30</sup> otros prefieren retrasarla hasta el tercero.<sup>31</sup> En nuestra opinión, la indicación de la CVT exclusivamente basada en el riesgo de recidiva pasa por alto importantes consideraciones relativas a su costo-efectividad.

En 2004<sup>1</sup> dimos a conocer una revisión de 57 procedimientos practicados sobre 47 pacientes entre enero de 2001 y diciembre de 2002 en nuestro centro para el tratamiento quirúrgico del NEP. Los 57 casos fueron clasificados en dos grupos en función del momento de la cirugía. En un grupo – grupo sin retraso en la indicación de cirugía (no RIC)– se incluyeron todos los pacientes intervenidos en el primero (neumotórax contralateral) o segundo episodio sobre ese hemitórax, frente a los operados en el tercero o siguientes episodios, incluidos en el grupo con retraso en la indicación de cirugía (RIC) (figura 3). El 27.3% de los pacientes del grupo RIC fueron sometidos a una toracotomía frente a sólo un 2.2% de los casos en el grupo no RIC [ $p = 0.02$  (prueba exacta de Fisher); *odds ratio*: 16.87; intervalo de confianza del 95%: (1.55-183.22)]. La toracotomía se practicó por indicación primaria en 1 de 57 (1.75%) casos y por reconversión de una toracoscopia en 3 (5.26%) casos (tabla 1). En los cuatro casos en que se empleó un abordaje por toracotomía éste fue motivado por la presencia de densas adherencias pleuropulmonares que no permitían el abordaje endoscópico, bien identificadas en el estudio radiológico preoperatorio (indicación



primaria) o en la exploración endoscópica del tórax (reconversión de la técnica). En el primer caso se trataba de extensas adherencias a la pleura parietal que imposibilitaban una ubicación segura de los puertos, mientras que en los casos de reconversión se trataba de intensas adherencias a la pleura mediastínica, difícilmente accesibles al abordaje endoscópico sin producir una tracción excesiva sobre las estructuras mediastínicas subyacentes. El porcentaje de reconversión a toracotomía es un parámetro que evalúa la calidad de la técnica en la CVT y oscila en la literatura entre el 1% y el 10% para el tratamiento del NEP.<sup>22,25,28,32,33</sup> En nuestra experiencia particular el porcentaje global de reconversiones se encuentra dentro de estos márgenes (5.4%) pero, mientras que en el grupo sin RIC resultó de 2.2%, en el grupo RIC ascendía hasta un 20% ( $p = 0.079$ ). Todo lo anteriormente descrito nos llevó a concluir acerca de la necesidad de intervenir a los pacientes diagnosticados de NEP durante el primero (neumotórax contralateral) o segundo episodios sobre ese hemitórax, dado que el retraso de la cirugía condiciona un aumento en el número de toracotomías practicadas, impidiendo que estos pacientes se beneficien del abordaje mínimamente invasivo.



**Figura 3.** Distribución de los procedimientos quirúrgicos según el número de episodios sobre ese hemitórax. RIC: retraso en la indicación de cirugía.

	No RIC	RIC
Toracotomía	1 (2.2%)*	3 (27.3%)**
CVT	45 (97.8%)	8 (72.7%)
	46 (100%)	11 (100%)

( $p=0.02$ . Prueba exacta de Fisher)  
 \* Conversión de una CVT.  
 \*\* Una indicación primaria de toracotomía, las otras 2 conversiones desde CVT.  
 RIC: retraso en la indicación de cirugía. CVT: cirugía videotorascópica.

**Tabla 1.** Abordaje empleado en función del retraso en la indicación quirúrgica.

Ya en 1998 Waller y col.<sup>30</sup> identificaron el RIC –en términos de intubación pleural prolongada o repetida en un mismo episodio– como un factor asociado al incremento en el porcentaje de toracotomías practicadas. Los 10 (24%) pacientes sometidos a toracotomía en su serie de 42 casos consecutivos presentaban un retraso significativamente mayor en la indicación de cirugía frente a los operados mediante CVT (22 días frente a 10 días;  $p < 0.05$ ). Estos autores consideraron la

sepsis pleural y el empiema como causa fundamental de fracaso del procedimiento endoscópico. Sin embargo, este grupo de pacientes fue excluido de nuestro estudio y por lo tanto nuestros hallazgos difícilmente podrían explicarse por mecanismos de infección pleural clínicamente identificables.

De Smedt y col.<sup>34</sup> dieron a conocer en 2004 un interesante estudio en el que compararon el contenido celular y molecular del líquido de lavado pleural, biopsias pleurales y sangre periférica de pacientes intervenidos por NEP con controles sanos (pacientes intervenidos por hiperhidrosis esencial). El lavado pleural de los pacientes con NEP presentaba un incremento en todas las series leucocitarias pero, fundamentalmente, de eosinófilos y neutrófilos que, junto con los monocitos, también se encontraron incrementados en sangre periférica de estos pacientes. El tiempo durante el cual el aire permaneció en el espacio pleural se correlacionó positivamente con las cifras de eosinófilos en los tres tipos de muestra analizados. Asimismo, este grupo de pacientes presentaba una concentración elevada de proteína catiónica eosinofílica, interleuquina (IL) 5, IL-6, IL-8, IL-12p40, factor de necrosis tumoral alfa, proteína ligadora de lipopolisacárido y de la quimioquina RANTES en el lavado pleural. Estos hallazgos ponen de manifiesto la existencia de una reacción inflamatoria no sólo a nivel local, sino también sistémica que, en ausencia de un proceso infeccioso con trascendencia clínica, pondría en marcha mecanismos de activación fibroblástica que explicarían los hallazgos patológicos descritos en nuestro estudio. Los factores presentes en el NEP que inician esta respuesta son, por el momento, una incógnita, pero consideramos de gran importancia su identificación, pues permitiría la modulación de la respuesta inflamatoria pleural facilitándonos la obtención de pleurodesis más efectivas o, por el contrario, evitando la formación de adherencias pleuropulmonares posoperatorias en pacientes subsidiarios de múltiples reintervenciones, como es el caso de las metastasectomías pulmonares.

En un futuro próximo la aplicación de nuevos modelos matemáticos a los sistemas de gestión clínica nos proporcionará datos reveladores respecto del momento más adecuado para intervenir a los pacientes diagnosticados de NEP. Ya en 2003, empleando un modelo de análisis de decisiones,<sup>35</sup> Falcoz y col.<sup>21</sup> concluyeron que la CVT ofrece ventajas económicas sustanciales en el tratamiento del segundo episodio de NEP, frente a una ligera disminución en la efectividad, cuando se compara con el tratamiento conservador. Más allá de los resultados concretos, este tipo de estudios proporciona análisis de sensibilidad que permiten aplicar las conclusiones obtenidas en función de los resultados de cada centro. En una práctica clínica fundamentada en la toma de decisiones complejas el uso de estos métodos de análisis podría adquirir una utilidad creciente pues permiten integrar la evidencia médica disponible y las experiencias individuales al ponderar las distintas opciones terapéuticas.

En definitiva, la evidencia acumulada parece justificar la indicación de la CVT, al menos en el segundo episodio de NEP, y es de esperar que nuevos estudios confirmen estas conclusiones. Recientemente asistimos a la publicación de trabajos que analizan el costo-efectividad de la CVT en el primer episodio de NEP con resultados contradictorios,<sup>36,37</sup> pero no nos debería sorprender una próxima ampliación de las indicaciones al primer episodio, como propugnan ya algunos autores.<sup>6,22,28,30</sup> En la actualidad se acepta la CVT en el primer episodio en varios supuestos (tabla 2) entre los que se encuentran las profesiones de riesgo, como pilotos y buceadores,<sup>3,26</sup> o, en nuestro entorno, marinos mercantes, pescadores de altura o empleados de plataformas petrolíferas que desempeñan su trabajo durante largas temporadas de aislamiento en altamar, e incluso gaiteros que no están en condiciones de afrontar los repetidos períodos de inactividad forzados por una convalecencia que supondría retrasos en su carrera. La presencia de blebs en la radiografía simple de tórax, tomografía computarizada o toracoscopia es también una indicación de CVT en el primer episodio para algunos autores,<sup>6,22,26</sup> constituyendo éste un viejo debate<sup>38</sup> que todavía sigue activo.



TABLA 2 (Adaptado de BTS <sup>3</sup> y SEPAR <sup>26</sup> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segundo neumotórax ipsilateral</li> <li>• Primer neumotórax contralateral</li> <li>• Fuga aérea mayor de 5 días</li> <li>• Defecto de reexpansión pulmonar</li> <li>• Hemoneumotórax importante</li> <li>• Neumotórax espontáneo bilateral simultáneo</li> <li>• Neumotórax espontáneo a tensión</li> <li>• Bullas en radiografía, toracoscopia y/o tomografía computerizada</li> <li>• Profesiones de riesgo</li> </ul>

**Tabla 2.**  
Indicaciones de cirugía en el neumotórax espontáneo primario.

No nos cabe ninguna duda de que el tratamiento del NEP continuará evolucionando en los próximos años. El abordaje por una única incisión<sup>39</sup> o la incorporación de la cirugía robotizada<sup>40-42</sup> son solamente algunos ejemplos de los frentes abiertos que no debemos perder de vista, pues de ellos han de surgir las ideas que impulsen la evolución.

Para finalizar, tenemos que retomar el primer párrafo de este artículo y recordar que el NEP afecta a una población joven que, en nuestro medio, está en la mayor parte de los casos capacitada para comprender conceptos relativos al riesgo o la probabilidad y extraer sus propias conclusiones, por lo que constituye un sustrato óptimo para el ejercicio del consentimiento informado.<sup>43</sup> Es nuestra obligación llevar adelante los estudios que nos permitan obtener la máxima información posible para optimizar los recursos sanitarios, pero también es nuestro deber ofrecer esta información a nuestros pacientes. En último caso son ellos los que deben valorar cada opción y elegir la que mejor se ajuste a su situación personal, familiar y sociolaboral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rivo JE, Cañizares MA, García-Fontán E, Albort J, Peñalver R. Cirugía del neumotórax espontáneo de repetición: ¿cuándo indicarla?. Arch Bronconeumol 2004;40:275-8.
2. Rivas J, Torres J, De la Torre M, Toubes ME. Neumotórax. En: Caminero JA, Fernández L, editores. Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: Editores Médicos 1998; p. 1721-37.
3. Henry M, Arnold T, Harvey J; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2003; 58 Suppl 2:ii39-52.
4. Baumann MH, Strange C, Heffner JE y col. AACP Pneumothorax Consensus Group. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest 2001; 119:590-602.
5. De Leyn P, Lismonde M, Ninane V y col. Guidelines Belgian Society of Pneumology. Guidelines on the management of spontaneous pneumothorax. Acta Chir Belg 2005; 105:265-7.
6. Sawada S, Watanabe Y, Moriyama S. Video-assisted thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax. Evaluation of indications and long-term outcome compared with conservative treatment and open thoracotomy. Chest 2005; 127:2226-30.
7. Forlanini C. A contribuzioni della terapia chirurgica della tisi-Ablazione del polmone? Pneumotorace artificiale? Gazz Osp 1882; 3:537-9, 585-7, 601-2, 609-10, 617-9, 625-7, 641-3, 657-60, 665-7, 689-91, 705-7.
8. Jacobaeus HC. Ueber die Möglichkeit die Zystoskopie bei untersuchung seröser höhlungen anzuwenden. München Med Wochenschr 1910; 57:2090-2.
9. Jacobaeus HC. The cauterization of adhesions in artificial pneumothorax treatment of pulmonary tuberculosis under thoracoscopic control. Proc Roy Soc Med 1922-3; 16 (Part 1 & 2, Section of Electrotherapeutics):45-60.
10. Sattler A. Zur Behandlung der Spontanpneumothorax mit besonderer Berücksichtigung der Thorakoskopie. Beitr Klin Tuberk 1937; 89:394-408.
11. Braimbridge MV. The history of thoracoscopic surgery. Ann Thorac Surg. 1993; 56:610-4.
12. Levi JF, Kleinmann P, Riquet M, Debesse B. Percutaneous parietal pleurectomy for recurrent spontaneous pneumothorax. Lancet 1990; 336:1577-1578.
13. Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR y col. Video-assisted thoracic surgery: basic technical concepts and intercostal approach strategies. Ann Thorac Surg 1992; 54:800-7.
14. Waller DA, Forty J, Yoruk Y, Dark JH, Morrit GN. Videothoracoscopy in the tratment of spontaneous pneumothorax: an

- initial experience. *Ann R Coll Surg Eng* 1993; 75:237-40.
15. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ y col. Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1285-9.
16. Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR y col. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1079-85; discussion 1085-6.
17. Waller DA, Forty J, Morritt GN. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:372-7.
18. Becker RM, Munro DD. Transaxillary minithoracotomy: the optimal approach for certain pulmonary and mediastinal lesions. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:254-9.
19. Freixinet JL, Canalis E, Julia G, Rodríguez P, Santana N, Rodríguez de Castro F. Axillary thoracotomy versus videothoracoscopy for the treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:417-20.
20. Kim KH, Kim HK, Han JY, Kim JT, Won YS, Choi SS. Transaxillary minithoracotomy versus video-assisted thoracic surgery for spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1510-2.
21. Falcoz PE, Binquet C, Clement F y col. Management of the second episode of spontaneous pneumothorax: a decision analysis. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1843-8.
22. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med* 2000; 342:868-74.
23. Rivas De Andres JJ, Freixinet Gilart J, Rodríguez De Castro F. Estudio multicéntrico español de cirugía videotoracoscópica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:60-3.
24. Dumon P, Diemont F, Massard G, Toumieux B, Wihlm JM, Morand G. Does a Thoracoscopic approach for surgical treatment of spontaneous pneumothorax represent progress? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:27-31.
25. Galbis JM, Mafé JJ, Benlloch S, Baschwitz B, Rodríguez JM. Cirugía videotoracoscópica en el tratamiento de los neumotórax: consideraciones sobre 107 procedimientos consecutivos. *Arch Bronconeumol* 2003; 39:310-3.
26. Grupo de Trabajo SEPAR. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del neumotórax. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:589-95.
27. Yim APC, Ng CS. Thoracoscopic management of spontaneous pneumothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7:210-214.
28. Luh SP, Tsai TP, Chou MC, Yang PC, Lee CJ. Video-assisted thoracic surgery for spontaneous pneumothorax: outcome of 189 cases. *Int Surg* 2004; 89:185-9.
29. Estrada G, Farina C, Fibla JJ, Gómez G, Unzueta MC, León C. Neumotórax espontáneo: sínfisis pleural con solución hidroalcohólica de povidona yodada. *Arch Bronconeumol* 2003; 39:171-4.
30. Waller DA, McConnell SA, Rajesh PB. Delayed referral reduces the success of video-assisted thoracoscopic surgery for spontaneous pneumothorax. *Respir Med* 1998; 92:246-9.
31. Weissberg D, Refaely Y. Pneumothorax: experience with 1,199 patients. *Chest* 2000; 117:1279-85.
32. Freixinet J, Canalis E, Rivas JJ y col. Surgical treatment of primary spontaneous pneumothorax with video-assisted thoracic surgery. *Eur Respir J* 1997; 10:409-11.
33. Elfeldt RJ, Thies J, Schroeder DW. Thoracoscopic resection of parenchymal blebs in spontaneous pneumothorax. Indications, operative management and results. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 29:75-8.
34. De Smedt A, Vanderlinden E, Demanet C, De Waele M, Goossens A, Noppen M. Characterisation of pleural inflammation occurring after primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 2004; 23:896-900.
35. Weinstein M, Fineberg H. Clinical Decision analysis. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
36. Morimoto T, Shimbo T, Noguchi Y y col. Effects of timing of thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax on prognosis and costs. *Am J Surg* 2004; 187:767-74.
37. Qureshi FG, Sandulache VC, Richardson W, Ergun O, Ford HR, Hackam DJ. Primary vs delayed surgery for spontaneous pneumothorax in children: which is better? *J Pediatr Surg* 2005; 40: 166-169.
38. Rivas JJ, Torres J. Thoracoscopy and spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:811.
39. Jutley RS, Khalil MW, Rocco G. Uniportal vs standard three-port VATS technique for spontaneous pneumothorax: comparison of post-operative pain and residual paraesthesia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:43-6.
40. Morgan JA, Ginsburg ME, Sonett JR y col. Advanced thoracoscopic procedures are facilitated by computer-aided robotic technology. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:883-7.
41. Bodner J, Wykypiel H, Wetscher G, Schmid T. First experiences with the da Vinci operating robot in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:844-51.
42. Kernstine KH. Robotics in thoracic surgery. *Am J Surg* 2004; 188:89S-97S.
43. Ruhnke GW, Wilson SR, Akamatsu T, Kinoue T, Takashima Y, Goldstain MK. Ethical decision making and patient autonomy. *Chest* 2000; 118:1172-1182.